

JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

DEZEMBRO 2016, VOLUME 8, NÚMERO 3 | DECEMBER 2016, VOLUME 8, NUMBER 3



Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil

Methodological guidelines for economic evaluation studies of health technologies in Brazil
Ribeiro RA, et al.

Análise de custo-efetividade de tocilizumabe como primeira linha de tratamento biológico para pacientes com artrite reumatoide, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil

Cost-effectiveness analysis of tocilizumab as first-line biological treatment for patients with rheumatoid arthritis, from the perspective of Brazilian public healthcare system (SUS)
Matsumoto T, et al.

Avaliação de custo-efetividade da vacina pneumocócica conjugada 13-valente comparada à vacina pneumocócica polissacarídica e não vacinação no Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro

Cost-effectiveness evaluation of pneumococcal conjugate vaccine 13-valent compared to the polysaccharide pneumococcal vaccine and non-vaccination in the Brazilian Supplementary Health System
Alexandre RF, et al.

Hospitalization of schizophrenic patients in the public health system of Minas Gerais, Brazil

Hospitalização de pacientes esquizofrênicos no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil
Rodrigues LSM, et al.

Cost-effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia

Custo-efetividade de antipsicóticos atípicos para o tratamento da esquizofrenia
Santos AS, et al.

Prevalência de risco moderado e alto de aspiração em pacientes hospitalizados e custo-efetividade da aplicação de protocolo preventivo

Prevalence of moderate and high risk of aspiration in hospitalized patients and cost-effectiveness of a preventive protocol application
Almeida AEM, et al.

Reduction of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) and cost analysis of treatment with insulin analogues in the state of Paraná: a retrospective cohort study

Redução de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) e análise de custo do tratamento com análogos insulinas no estado do Paraná: estudo de coorte retrospectivo
Sanchez ACC, et al.

Health-related quality of life in elderly: a review of the EQ-5D use

Qualidade de vida relacionada à saúde em idosos: uma revisão do uso do EQ-5D
de Veras BMG, et al.

Qualidade de vida relacionada ao transplante de fígado em polineuropatia amiloidótica familiar: uma revisão sistemática

Quality of life related to liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy: a systematic review
Alexandre RF et al.

Revisão sistemática e análise de custo-minimização de lipegfilgrastim na profilaxia da neutropenia e da neutropenia febril relacionadas à quimioterapia citotóxica

Systematic review and cost-minimization analysis of lipegfilgrastim in the prophylaxis of neutropenia and febrile neutropenia related to cytotoxic chemotherapy
Clark O, et al.



Associação Brasileira de
Economia da Saúde

JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

DEZEMBRO 2016, VOLUME 8, NÚMERO 3 | DECEMBER 2016, VOLUME 8, NUMBER 3

EDITOR (Editor)**Stephen Doral Stefani**

Medical Oncologist of the Hospital do Câncer Mãe de Deus, Porto Alegre, RS. Professor of Fundação Unimed.
Chair of the Latin American Consortium of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR).

CONSELHO EDITORIAL (Editorial board)**Alexandre Lemgruber**

Regional Advisor in Health Technologies,
PAHO - Pan American Health
Organization, Washington, DC, USA

Áquilas Mendes

President of the Brazilian Association of
Health Economics (ABRES). Associate
Professor, School of Economic Science,
PUC/São Paulo and FAAP/ São Paulo

Augusto Guerra

Head of Pharmaceutical Assistance, Health
State Secretary, Minas Gerais, MG

Bernardo Rangel Tura

Researcher, Clinical Epidemiology
Department, National Institute of Cardiology,
Health Ministry, Rio de Janeiro, RJ

Carisi Anne Polanczyk

Associate Professor of Medicine, Federal University
of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS

Cid Vianna

Director and Associate Professor, Institute
of Social Medicine, State University of Rio
de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ

Denizar Vianna Araújo

Associate Professor, Internal Medicine, State
University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ

Eliézer Silva

Professor, Post Graduation Program
of Anesthesiology, University of São
Paulo (USP), São Paulo, SP

Fabiola Sulpino Vieira

Head of Projects and Programs,
Health Economics and Development
Department, MoH, Brazil, Brasília, DF

Flávia Tavares Silva Elias

Researcher, Health Technology Assessment,
Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Francisco Acurcio

Associate Professor of Medicine, Federal University
of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG

Gabriela Tannus Araújo

Health Economics Specialist, FAPUNIFESP, President
of ISPOR Latin America Consortium, São Paulo, SP

Giácomo Balbinotto Neto

Associate Professor, School of Economic
Science, Federal University of Rio Grande
do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS

Helena Cramer

Researcher, Clinical Epidemiology
Department, National Institute of Cardiology,
Health Ministry, Rio de Janeiro, RJ

Isabela S. Santos

Head of Department, Health Technology
Assessment, National Agency of Private Health
Insurance/MoH, Brazil, Rio de Janeiro, RJ

Lindemberg Assunção Costa

Professor, Diagnosis and Therapeutics Department,
Federal University of Bahia (UFBA), Salvador, BA

Luciana Bahia

Coordinator of Pharmacoeconomics Department,
Brazilian Society of Diabetes, Rio de Janeiro, RJ

Marcelo Fonseca

Health Economics Specialist, UNIFESP - São Paulo, SP

Marcos Bosi Ferraz

Professor and Director, São Paulo Center
for Health Economics, Federal University
of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP

Maria Cristina Sanches Amorim

Full Professor, Economic Department, Pontifícia
Universidade Católica - São Paulo, SP

Maurício Vianna

Former Head of Department, Health Technology
Assessment, MoH, Brazil, Brasília, DF

Nelson Teich

Health Economic Specialist, European School of Health
Economics and University of York, Rio de Janeiro, RJ

Otávio Berwanger

Director, Institute of Research and Education,
Hospital do Coração - São Paulo, SP

Otávio Clark

Medical oncologist, PhD, President of
Evidências Consulting, Campinas, SP

Rosângela Caetano

Associate Professor of Institute of Social
Medicine of the State University of Rio
de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL (International Editorial Board)**Atanacio Valencia-Mendoza**

Researcher in Health Economics, Department of Health Economics,
National Institute of Public Health, México, México, DF

Bengt Jönsson

Full Professor - Stockholm School of Economics, Stockholm, Sweden

Federico Augustovski

Director, Health Economic Evaluation and Technology
Assessment, Institute for Clinical Effectiveness &
Health Policy (IECS), Buenos Aires, Argentina

Fernando Pio De la Hoz Restrepo

Associate Professor, Department of Public Health, School of Medicine.
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, DC, Colombia

Gisela Kobelt

MSc. University of Strasbourg. PhD Health Economics
at Karolinska Institute in Stockholm, Sweden

Lou Garrison

Professor, Pharmaceutical Outcomes Research &
Policy Program. Department of Pharmacy, University
of Washington, Seattle, Washington, USA

Nelson Rafael Alvis Guzman

Group of Investigation for Health Economics, University
of Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

Stuart Peacock

Co-Director, National Centre for Health Economics, Services, Policy
and Ethics. Senior Scientist, British Columbia Cancer Agency. Associate
Professor, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

Suzanne Jacob Serruya

Consultant of Latin America for Perinatology/Women and Reproductive
Health - Pan American Health Organization (PAHO), Washington, DC, USA

Uwe Siebert

Professor of Public Health (UMIT). Associate Professor of Radiology
(Harvard University). Chair, Dept. of Public Health, Medical Decision
Making and Health Technology Assessment. UMIT - University for
Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Wien, Austria

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

General information

1. The *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* (Brazilian Journal of Health Economics - *J Bras Econ Saúde*) is edited every four months and academically supported by the Medical Practice Department of the School of Medical Sciences at Universidade do Estado do Rio de Janeiro. The journal is directed to researchers and health policy planners, as well as managers and evaluators of health technology incorporation. Its mission is to disseminate the knowledge produced by Health Economics as a way to contribute to diminish the negative impacts that may be associated to decision-making processes related to health technologies incorporation, treatments and medicines. The following categories of articles may be submitted for consideration of publication: Disease cost studies, health economics analysis, budget impact analysis, observational studies, pharmacoeconomic essays, epidemiological surveys, health technology assessment, health policies formulation, economic planning and health services management, methodological innovations and review of the literature. These articles may be presented as original articles, review articles, updates and editorials (details on each format are presented below). Manuscripts may be submitted in Portuguese, Spanish or English. Authors who are interested in translating their articles into English may request a translation estimate to the *J Bras Econ Saúde*. The *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* does not receive financial support from any society, governmental institution or association. It is a private, independent initiative. Financial resources of the publication come from commercialization of publishing space to manuscripts that received financial support from private companies. Some institutional sponsorship quotas are also commercialized. Submission of the manuscripts is free of charge. A table of publication costs may be requested to the publishing house.

2. The manuscripts submitted to the *J Bras Econ Saúde* should be unpublished, that is, partial or complete versions of them should not have been submitted for consideration of publication in other journals. In the case of figures that have already been published, the authorization for reprint should be provided, and the source, cited. Once published, the article's Copyrights are transferred to Doctor Press, the publishing company responsible by JBES.

3. The *J Bras Econ Saúde* instructions for authors incorporate the recommendations of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. The complete version of these requirements is available in www.icmje.org. Manuscripts that do not comply with the instructions presented here will be sent back to the authors for review before they are evaluated by the Editorial Board.

4. Every article published in the *J Bras Econ Saúde* is sent to expert consultants for peer review. Manuscripts are initially analyzed by the editors to be evaluated in terms study objectives and editorial requirements of the Journal. When accepted by the editor, the manuscript is sent to two expert reviewers in the area of study. The whole process is confidential. The reviewer is blind to the identity and affiliation of the authors, and vice-versa. After the manuscript is evaluated by the reviewers, it may be either accepted unaltered, or rejected, or returned to the authors with suggestions for changes. Any manuscript may be returned to the authors several times for clarification or changes, but this is not a guarantee of future publication.

5. The maximum number of authors per manuscript is eight. Co-authorship implies in substantial contribution to conceiving and planning the study; data analysis and interpretation; writing and critical review of the text. Significant contributions to the study that do not fit these categories may be cited in the acknowledgements section. Authors' names must be written in a complete way, being the main one the first name. By submitting an article, the authors are fully liable for their opinions and for all contents contained therein.

6. To submit their manuscripts to the *J Bras Econ Saúde*, the authors take full responsibility for the opinions and contents described in their articles.

7. Clinical trials should be registered in one of the in a public trials registries acceptable to the World Health Organization and the International Committee of Medical Journal Editors (for example, www.actr.org.au, www.clinicaltrials.gov, www.ISRCTN.org, www.umin.ac.jp/ctr/index/htm and www.trialregister.nl). The trial registration identification number should be presented at the end of the abstract.

8. When the manuscript is accepted for publication, a declaration signed by all the authors should be sent to the Journal, stating that: a) the manuscript is original; b) it was not published or submitted for appreciation in other journal, and will not be, if published by the *J Bras Econ Saúde*; c) all the authors actively participated in the elaboration of the study and approved of the final version; d) any potential conflict of interest (financial or of other nature) is disclosed; e) the study was approved by the ethics committee of the institution where it was carried out (for manuscripts based on experimental trials); f) an informed consent forms were signed by all patients included in the study (when applicable). Information on approval by the ethics committee and informed consent should also be presented in the Methods section of the manuscript.

9. Before accepted manuscripts are published, the final proofs in PDF format will be sent to the corresponding authors, by e-mail, for final approval. Changes at this stage should be limited to typographical errors, without any alterations in the contents of the study. Authors should return corrected proofs by e-mail or fax within 48 hours of receipt.

Categories of articles

Original articles. Studies that are result of scientific research and present original data on Health Economics, and that include descriptive statistical analysis and/or inferences drawn on these data. These articles have priority for publication. They should have the following sections: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text (divided into Introduction, Methods, Results, Discussion or similar section, Conclusions), acknowledgements (if applicable), references (no more than 40), tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any).

Review articles. Studies whose objective is to summarize, analyze, evaluate or resume investigation trials that have already been published in scientific journals. These articles should include a summary and critical analysis of the literature, and they should not be confused with update articles. Review articles should have the following sections: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text, references, tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any).

Update or opinion articles. Studies that report updated information on some subject of interest of given specialties (for example, a new modeling technique or method). They have characteristics that are different from the review article, once they do not present any critical analysis of the literature. They should have the following sections: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text, references, tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any).

Letters to the reader. Letters to the editors commenting, discussing or criticizing articles published in the *J Bras Econ Saúde* are welcomed and published, provided they are accepted by the Editorial Board. They should have the following sections: title, name of the author, identification of the article the author is commenting, and list of references (if any). It is recommended that letters to the editor should not exceed 500 words in text, including the references. Whenever possible, the author's reply will be published together with the letter.

Manuscript preparation

Manuscripts should be preferentially sent as a Microsoft Word® file. Use Times New Roman, 12-point font; double-spaced text, aligned to the left. Start each section on a new page, in the following order: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text, references, tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any). All pages should be numbered.

Abbreviations should be expanded when they are first mentioned in the text; after that, use only the abbreviation. Avoid the use of abbreviations in the abstract.

Substances should be presented by their generic names. If relevant, the commercial name of the substance and the manufacturer may be presented between parentheses.

All units of measure should conform to the International System of Units (SI).

Animal genes should be written in italics with only the first letter capitalized (for example: *Sox2*); human genes should also be written in italics, but all letters should be capitalized (for example: *SOX2*). Protein products should follow the same standard of animal / human genes for capital letters, but should not be italicized.

Cover sheet

The cover sheet should have:

- A concise and clear title, both in Portuguese and in English, representing the content of the study.
- Summarized title (no more than 150 characters)
- Name of the authors
- Affiliations of the authors, indicating the department / unit, institution and geographical region.
- Name of the institution where the study was carried out.
- Information on support received in the form of grants, equipment or drugs.
- Congresses where this study was presented.
- Name, address, telephone and fax numbers, and e-mail of the corresponding author.

Abstract in Portuguese and in English

All manuscripts should have an **abstract** in Portuguese and one in English. Manuscripts that are written in Spanish should also have **abstracts** in Portuguese and in English, besides the one in Spanish. The content of these abstracts should be identical and they should not exceed 250 words each. Abstracts of original articles should have the following structure: Objective, Methods, Results and Conclusions. Case reports, review and update articles should not have structured abstracts. Abbreviations should be avoided in the abstract, and it should have no references.

Three to six keywords chosen from those available in the Health Science Descriptors (<http://decs.bvs.br>) should be presented after the abstracts in Portuguese, English and Spanish.

Acknowledgments

This section should be used to recognize the work of people who had collaborated intellectually with the study but do not fulfill the requirements of co-authorship, or people or institutions that have provided material support.

References

Throughout the text, citations should be identified between parentheses using the last name of the authors and the year of publication. Examples: one author (Step toe, 1978), two authors (Edwards & Steptoe, 1980), more than two authors (Van Steirteghem *et al.*, 1988).

The list of references should be presented in alphabetical order (using the last name of each authors followed by the two first initials). This list should not be numbered. Reports of the same author should be presented chronologically; reports of the same author in the same years should be identified with letters after the year (2000a, 2000b, etc.). References will be presented according to the models proposed in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (see examples below). All references listed should be mentioned in the text and vice-versa.

1. Journal article: Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:737-56.

2. Book: Wolf DP, Quigley MM, eds. Human in vitro fertilization and embryo transfer. New York: Plenum Press; 1984.

3. Book chapter: Simpson JL. Gonadal dysgenesis and sex abnormalities: phenotypic-karyotypic correlations. In: Vallet HL, Porter IH, eds. Genetic mechanisms of sexual development. New York: Academic Press; 1979. p. 365-77.

4. Electronic journal article: Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [electronic journal].* 2002 Jun [cited on 2002 ago 12];102(6): [approximately 3 p]. Available in: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

5. Internet article: Wantland DJ, Portillo CJ, Holzemer WL, Slaughter R, McGhee EM. The effectiveness of web-based vs. non-web-based interventions: a meta-analysis of behavioral change outcomes. *J Med Internet Res.* 2004;6(4):e40. Available in: <http://www.jmir.org/2004/4/e40/>. Accessed on: 11/29/2004.

6. Site: OncoLink [Internet site]. Philadelphia: University of Pennsylvania; c1994-2006. [updated on 2004 set 24; cited on 2006 mar 14]. Available in: <http://cancer.med.upenn.edu/>.

7. Software: Smallwaters Corporation. Analysis of moment structures: AMOS [software]. Version 5.0.1. Chicago: Smallwaters; 2003.

Tables and figures

Tables and figures (graphs, pictures, etc.) should be numbered in Arabic numerals in the order they appear in the text, and their individual legends should be presented in the end of the manuscript. Each table and figure should be submitted on a separate sheet.

Tables should have only the horizontal lines, and each result should be placed in one independent cell. Explanations on the items in the tables should be presented in footnotes identified by the following symbols, in this order: *, †, ‡, §, ¶, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Figures (graphs, pictures, etc.) should be printed in black and white. Reproduction of color pictures will be made at the expense of the author. Figures may be electronically submitted using file extensions .jpg, .gif or .tif with a minimum resolution of 300 dpi (for clear printing results), or sent by mail (see mailing instructions below). All figures sent by mail should be identified by a label pasted on its back with the name of the first author, the number of the figure and an arrow showing the top of the picture.

Scanned pictures are not acceptable; printed pictures should be sent by mail. Authors should make every effort to preserve the anonymity of the patient by removing or concealing any identifiable features.

Graphs should be presented only in two dimensions.

Figures that have already been published in other articles should indicate the original source in the legend, and should be presented together with a letter of authorization provided by the owner of the copyright (publishing house or journal)

Article submission

Articles should preferentially be sent by e-mail (jbes@bes.com.br) or by the website www.jbes.com.br. The text and figures should be sent as attachments. Figures (exclusively digital graphs and pictures) may be sent as .jpg, .gif or .tif files with minimum resolution of 300 dpi and 3 MB maximum file size (for the set of figures).



doctorpress

Doctor Press Editora Científica

www.doctorpress.com.br

Avenida Conselheiro Carrão, 2.332 - Cj. 4 - Vila Carrão, São Paulo - SP - CEP 03402-002

Tel.: 55-11-3895-0009 / 55-11-98326-1412

e-mail: jbes@jbes.com.br

JBES - Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

www.jbes.com.br

ISSN Edição Impressa: 2175-2095

ISSN Edição Online: 2359-1641

Publisher: Osmar A. Silva

Editor Científico: Rogério Pietro Mazzantini

Editor de arte: Maurício Domingues

Impressão: Pigma Gráfica e Editora Ltda.

Periodicidade: Quadrimestral - circulação nos meses de abril, agosto e dezembro

Assinatura anual local: R\$ 120,00. Em até 3 parcelas de R\$ 40,00

Assinatura anual internacional: US\$ 100,00

Annual local subscription: R\$ 120,00

Annual international subscription: US\$ 100,00

O Jornal Brasileiro de Economia da Saúde (JBES) é uma publicação periódica independente, quadrimestral e destina-se a disseminar o conhecimento científico nas áreas de economia da saúde e de avaliação de tecnologias em saúde (ATS). Nenhum artigo ou parte integrante de qualquer conteúdo publicado em suas páginas poderá ser reproduzido sem prévia autorização por escrito da Doctor Press Editora Científica. Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião do JBES e da Doctor Press Editora Científica.

The Brazilian Journal of Health Economics (BJHE) is an independent periodic, edited every four months and aims to disseminate scientific knowledge among Health Economics and Health Technology Assessment (HTA) fields. No one article or part of any content published in its pages can be reproduced without the editor's prior authorization.

All the information on this edition about the announced products is under the entire responsibility of the advertisers, as well as concepts within signed articles are under exclusive responsibility of their authors, and do not necessarily express JBES and Doctor Press Editora Científica's opinion.

INDEXAÇÕES

LILACS

Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde

<http://lilacs.bvsalud.org/>

BVS-ECOS

Biblioteca Virtual em Saúde - Economia da Saúde - BIREME/OPAS/OMS

<http://brasil.bvs.br/>

LATINDEX

Sistema Regional de Informação Online para Revistas Científicas

América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

<http://www.latindex.unam.mx/>

SUMÁRIO SUMMARY

EDITORIAL | EDITORIAL

173 Qualidade de vida

Quality of life

Marcos Santos

ARTIGOS ORIGINAIS | ORIGINAL ARTICLES

174 Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil

Methodological guidelines for economic evaluation studies of health technologies in Brazil

Rodrigo Antonini Ribeiro, Jeruza Lavanholi Neyeloff Alexander Itria, Vania Cristina Canuto Santos, Cid Manso de Mello Vianna, Everton Nunes da Silva, Flávia Tavares Silva Elias, Roberta Moreira Wichmann, Kathiaja Miranda Souza, Luciane Nascimento Cruz, André Luis Ferreira Azeredo-da-Silva

185 Análise de custo-efetividade de tocilizumabe como primeira linha de tratamento biológico para pacientes com artrite reumatoide, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil

Cost-effectiveness analysis of tocilizumab as first-line biological treatment for patients with rheumatoid arthritis, from the perspective of Brazilian public healthcare system (SUS)

Tatiana Matsumoto, Camila Rufino, Ellen Paula, Marcia Alves

192 Avaliação de custo-efetividade da vacina pneumocócica conjugada 13-valente comparada à vacina pneumocócica polissacarídica e não vacinação no Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro

Cost-effectiveness evaluation of pneumococcal conjugate vaccine 13-valent compared to the polysaccharide pneumococcal vaccine and non-vaccination in the Brazilian Supplementary Health System

Rodrigo Fernandes Alexandre, Cristina Nunes Ferreira, Haline Bianca Squiassi, Carlos Felipe Salgado Santana, Rodrigo J. Sini de Almeida, Lessandra Michelim

197 Hospitalization of schizophrenic patients in the public health system of Minas Gerais, Brazil

Hospitalização de pacientes esquizofrênicos no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil

Laíse Sofia de Macedo Rodrigues, André Soares Santos, Augusto Afonso Guerra Júnior, Márcia Mascarenhas Alemão, Helian Nunes de Oliveira, Edna Afonso Reis, Carlos Eduardo Leal Vidal, Cristina Mariano Ruas Brandão

- 204 **Cost-effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia**
Custo-efetividade de antipsicóticos atípicos para o tratamento da esquizofrenia
André Soares Santos, Carlos Eduardo Leal Vidal, Cristina Mariano Ruas Brandão
- 216 **Prevalência de risco moderado e alto de aspiração em pacientes hospitalizados e custo-efetividade da aplicação de protocolo preventivo**
Prevalence of moderate and high risk of aspiration in hospitalized patients and cost-effectiveness of a preventive protocol application
Ana Elizângela do Monte Almeida, Antônia Célia de Castro Alcântara, Francisca Amisterlane Mota de Lima, Hermano Alexandre Lima Rocha, Jair Rodrigues Cremonin Junior, Henrique Jorge Maia Costa
- 221 **Reduction of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) and cost analysis of treatment with insulin analogues in the state of Paraná: a retrospective cohort study**
Redução de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) e análise de custo do tratamento com análogos insulinas no estado do Paraná: estudo de coorte retrospectivo
Andréia Cristina Conegero Sanches, Astrid Wiens, Mariana Martins Garcia, Mônica Holtz Grochocki, Cassiano Januario Correr, Roberto Pontarolo

ARTIGOS DE REVISÃO | REVIEW ARTICLES

- 227 **Health-related quality of life in elderly: a review of the EQ-5D use**
Qualidade de vida relacionada à saúde em idosos: uma revisão do uso do EQ-5D
Bruna Medeiros Gonçalves de Veras, Carlos Alberto da Silva Magliano, Marisa da Silva Santos, Elizabeth da Rosa Duarte, Carine Raquel Blatt, Airton Tetelbom Stein
- 234 **Qualidade de vida relacionada ao transplante de fígado em polineuropatia amiloidótica familiar: uma revisão sistemática**
Quality of life related to liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy: a systematic review
Rodrigo Fernandes Alexandre, Márcia Waddington Cruz, Adriana Ribeiro, Roberta Arinelli Fernandes, Laura Murta Amaral
- 242 **Revisão sistemática e análise de custo-minimização de lipegfilgrastim na profilaxia da neutropenia e da neutropenia febril relacionadas à quimioterapia citotóxica**
Systematic review and cost-minimization analysis of lipegfilgrastim in the prophylaxis of neutropenia and febrile neutropenia related to cytotoxic chemotherapy
Otávio Clark, Teresa Lemmer, Alexandra Piedade, Luís Sales, Diego Kashiura, Christiane Bueno, Ana Caixeta, André Bortoluci Vicente, Tony Piha
- 251 **Carta de Agradecimento | Thank you letter**

Qualidade de vida

Quality of life

De origem sânscrita, a palavra saúde é originária de "sarva", "sarvatâti", que significa integridade, conjunto perfeito. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é um estado de completo bem-estar físico, mental, social (e espiritual). E não apenas a ausência de doença (Sagre & Ferraz, 1997). Em 1978, reunidos em Alma-Ata, no Cazaquistão, conferencistas desta Organização referendaram a definição que vai acima, um direito fundamental do ser humano, propondo ainda, como objetivo a ser perseguido por todos os governos do mundo, até o ano 2000: proporcionar acesso à saúde a todos os seres humanos, de todos os povos do planeta, de maneira a garantir-lhes uma vida social e economicamente produtiva (Organisation Mondial de la Santé, 1978).

Por outro lado, ninguém vive em estado de saúde perfeita. E a vida, o viver simplesmente, é enfermidade. É um estado de contínuo envelhecimento, de adaptação ao mundo exterior, que levará, cedo ou tarde, ao desfecho letal. Saúde é, enfim, segundo Orgaz, um estado de perfeita harmonia, que não se realiza (Orgaz, 2007). Algum grau de enfermidade faz e fará parte de toda a vida, de todo ser humano (Howell & Frederick, 2000).

No final da década de 60, em Seattle, principal cidade do Estado de Washington, extremo oeste dos Estados Unidos, dada a impossibilidade de atendimento de todos os doentes renais crônicos com as máquinas de hemodiálise disponíveis, definiu-se que, para que fossem selecionados os pacientes com direito ao tratamento (e, por consequência, a continuar vivendo), uma comissão composta por um jurista, um sacerdote, uma dona de casa, um empregado, um banqueiro e um cirurgião seria formada. Foram, como resultado das discussões deste grupo, privilegiados doentes que tinham filhos (em detrimento dos que não tinham), empregados (em detrimento dos desempregados), pessoas que praticassem trabalhos voluntários, que frequentassem a igreja, etc. e foram excluídos pacientes que eram considerados "desviados", como, por exemplo, homossexuais, doentes mentais ou condenados pela justiça (incluindo aqueles que o foram por haver participado da luta por direitos civis). Surgia, ali, um embrião de modelo de decisão que seria bastante aprofundado e aperfeiçoado nos anos seguintes. Pode ser daí, inclusive, quando os gestores começaram a verem-se diante da necessidade de decidir quem viveria e quem morreria (antes do desenvolvimento tecnológico, este problema não existia), que venha o histórico e questionado limiar de 50 mil

dólares por QAL – custo estimado para a manutenção de um paciente durante um ano em um programa de diálise, para que uma intervenção seja considerada ou não como custo-efetiva (Grosse, 2008).

Atualmente, uma das grandes preocupações das análises econômicas em saúde é, sem dúvida, a mensuração da qualidade de vida. Trata-se de um refinamento, com maior detalhamento de valor agregado, da simples aferição de número de anos de vida ganhos com uma determinada intervenção – independentemente de como estes anos seriam vividos. Na edição que se segue, o *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* aporta, à discussão atual, importantes textos sobre qualidade de vida: em pacientes transplantados de fígado e em indivíduos idosos, sujeitos a inúmeras doenças crônicas. Discute novas moléculas e sua aplicabilidade no tratamento de vários grupos de enfermidades, como as reumatológicas, psiquiátricas ou oncológicas. Além de um importante texto sobre diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica no nosso país.

O JBES firma-se, assim, cada vez mais, como referência imprescindível para qualquer discussão que envolva importantes decisões econômicas na área da saúde, seja no sistema público, seja quando o assunto é a Saúde Suplementar. Em qualquer dos casos, o objetivo deve manter-se sempre à busca pelos ideais da antiga utopia da OMS. Mas, modernamente imersa em um cenário de recursos escassos, conforme se apresenta a dura nova realidade, que é a conjuntura atual, no século XXI.

Boa leitura a todos!

Dr. Marcos Santos MD PhD

Chefe do Serviço de Oncologia – Hospital Universitário de Brasília; MBA em Economia da Saúde – Université Paris Descartes; Doutor em Bioética – Cátedra UNESCO de Bioética – Universidade de Brasília

Referências bibliográficas

- Grosse SD. Assessing cost-effectiveness in healthcare: history of the \$50,000 per QALY threshold. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2008;8(2):165-78.
- Howell J, Frederick W. (2000). *Life choices: a Hastings Center introduction to bioethics.* Washington: Georgetown University Press.
- Organisation Mondial de la Santé. (1978). Acesso em: 15 nov. 2014. Disponível em: http://www.who.int/topics/primary_health_care/alma_ata_declaration/fr/.
- Orgaz J. Escritos sobre medicina. Universidad Nacional de Cordoba. 2007.
- Sagre M, Ferraz F. O conceito de Saúde. *Rev Saúde Pública.* 1997;31:538-42.

Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil

Methodological guidelines for economic evaluation studies of health technologies in Brazil

Rodrigo Antonini Ribeiro^{1,2,3}, Jeruza Lavanholi Neyeloff^{1,4,5}, Alexander Itria^{1,6}, Vania Cristina Canuto Santos⁷, Cid Manso de Mello Vianna⁸, Everton Nunes da Silva⁹, Flávia Tavares Silva Elias¹⁰, Roberta Moreira Wichmann^{9,11}, Kathiaja Miranda Souza⁷, Luciane Nascimento Cruz^{1,12}, André Luis Ferreira Azeredo-da-Silva^{1,5}

DOI: 10.21115/JBES.v8.n3.p174-184

Palavras-chave:

diretrizes, análises de custo-efetividade, economia da saúde

Keywords:

guidelines, cost-effectiveness studies, health economics

RESUMO

Objetivos: Resumir os principais pontos da Diretriz de Avaliação Econômica em Saúde (AES) do Ministério da Saúde. **Métodos:** As diretrizes para AES no Brasil foram desenvolvidas por intermédio de múltiplas rodadas de trabalho iterativas por grupo multidisciplinar de especialistas em economia da saúde e foram submetidas à consulta pública. **Resultados:** O problema deve ser definido por meio de uma questão de pesquisa estruturada. O estudo pode ser baseado em dados primários ou em modelagem, em que o primeiro aumenta a validade interna dos resultados e o segundo, a capacidade de generalização do estudo. Quando o trabalho for baseado em modelagem e focado em doença crônica, o modelo de Markov pode ser usualmente empregado, quando não houver necessidades que apontem para simulação de eventos discretos (como competição dos indivíduos por recursos escassos) ou modelos de transmissão dinâmica (em vacinação e/ou doenças infecciosas com alta transmissão entre indivíduos). O horizonte temporal preferencial é o de tempo de vida, e a taxa de desconto padrão é de 5% para custo e efetividade. Os custos devem representar a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), podendo ser estimados por macrocusteio ou microcusteio. Sempre que possível, os resultados devem ser apresentados no formato de custo por ano de vida salvo ajustado para qualidade, para facilitar comparações com outros estudos. Análises de sensibilidade devem ser extensamente empregadas, de forma a avaliar o impacto da incerteza nos resultados produzidos. **Conclusões:** Espera-se que, com a padronização da metodologia proposta na Diretriz, a produção de AES no país tenha incremento na sua qualidade e reprodutibilidade.

ABSTRACT

Objectives: To summarize the main points from the Brazilian's Ministry of Health Economic Evaluations (HEE) guideline. **Methods:** The guideline was developed through multiple rounds of iterative work, conducted by a multidisciplinary team of specialists in health economics, and where submitted to public consultation. **Results:** The decision problem should be defined through a structured

Recebido em: 02/06/2016. Aprovado para publicação em: 08/08/2016

1. Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.
3. Faculdade Meridional – IMED, Passo Fundo, RS, Brasil.
4. Unimed Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.
5. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.
6. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil.
7. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde, Brasília, DF, Brasil.
8. Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
9. Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil.
10. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Brasília, DF, Brasil.
11. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde, Brasília, DF, Brasil.
12. Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil.

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Fontes externas de financiamento: Não houve.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Autor correspondente: Rodrigo Antonini Ribeiro. Rua Quintino Bocaiuva, 1482, Porto Alegre, RS, Brasil. CEP: 90440-051. Telefone: +55 (51) 3013-1341. E-mail: rodrigo.ribeiro@htanalyze.com

research question. The study can be either primary data or model-based; in the first case, there is greater internal validity, while the second generates a superior generalizability. When the study is model-based and focused on a chronic disease, a Markov model can be usually employed, except for situations that points towards the need of a discrete event simulation (such as competition of individuals for scarce resources) or a dynamic transition model (for example, vaccination models and infectious diseases with high transmission rates between individuals). The preferred time horizon is the lifetime one, and the default discount rate is 5% for both costs and effectiveness. Costs should represent the Unified Health System (SUS) perspective and can be estimated through either gross-costing or micro-costing. Results should be presented as costs per quality adjusted life years (QALYs) whenever possible, to facilitate comparison with other studies. Sensitivity analyses should be widely employed, in order to evaluate the impact of uncertainty in the results produced by the model. **Conclusions:** It is expected that, with the methodological standardization proposed in this guideline, the HEE production in Brazil has gains in quality and reproducibility.

Introdução

A segunda década do século XXI está sendo caracterizada pela preocupação com a sustentabilidade de sistemas de saúde, em que a capacidade de se manter benefícios em saúde ao longo do tempo é determinante para a qualidade da atenção. Adicionalmente, nenhum país dispõe de recursos que permitam financiar intervenções terapêuticas ou diagnósticas que resultem em benefícios de magnitude pequena ou nula. A partir de 2008, países como Chile, Costa Rica, Croácia, Coreia do Sul e Uruguai implementaram agências voltadas à avaliação de tecnologias da saúde (ATS) (Stephens *et al.*, 2012). Nesse período, o governo brasileiro ampliou sua capacidade técnica e executiva na área de ATS, o que ocorreu por meio da instituição de equipes especificamente designadas para esse fim no Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) e da criação e fomento da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), organização que congrega, além de representantes do Ministério da Saúde (MS), diversos grupos acadêmicos com foco no desenvolvimento de estudos de ATS.

Com a publicação em 2011 da Lei nº 12.401, foi instituída a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), em substituição à comissão anterior, Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC), para assessorar o MS na incorporação, exclusão ou alteração pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de novos medicamentos, produtos e procedimentos. Segundo essa lei, a avaliação das tecnologias submetidas à CONITEC deve considerar, necessariamente, as evidências científicas sobre eficácia, efetividade, segurança e também análise econômica, com comparação dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. Assim, essa lei institucionalizou a ATS e os estudos de avaliação econômica como critérios necessários para a tomada de decisão sobre a incorporação tecnológica no SUS.

O objetivo deste artigo é sumarizar as principais orientações para a realização de avaliações econômicas em saúde na perspectiva do SUS, as quais foram publicadas na sua integralidade na Segunda Edição da Diretriz de Avaliação

Econômica (Ministério da Saúde, 2014). Este documento, que atualizou e ampliou os conceitos contidos na primeira edição da Diretriz, forma, com as recomendações para análise de impacto orçamentário (Ferreira-Da-Silva *et al.*, 2012), o principal conjunto de recomendações para a formulação de estudos de avaliações econômicas em saúde que visem à incorporação de tecnologias no SUS. Ainda que o foco seja de fato o sistema público, vários conceitos aqui apresentados também podem ser úteis para avaliação de tecnologias na saúde suplementar. Os 19 pontos descritos a seguir resumem os capítulos correspondentes na Diretriz.

Caracterização do problema

Toda avaliação econômica deve estar orientada por uma questão de pesquisa bem definida, que responda ao acrônimo PICO (*patient or population, intervention, comparison, outcome* – em português, paciente ou população, intervenção, comparação e desfecho), à perspectiva da análise e ao horizonte de tempo. Essa questão de pesquisa delimitará o escopo do estudo e indicará o desenho da pesquisa e a técnica mais apropriada.

O Quadro 1 exemplifica a construção de uma pergunta com o detalhamento suficiente para um estudo de custo-efetividade. Além de específica, a questão de estudo deve ser relevante e orientada para as necessidades dos gestores envolvidos no processo de decisão. No caso do SUS, decisões relacionadas às tecnologias em saúde podem ser tomadas em vários níveis, que incluem desde o MS até os níveis estaduais e municipais.

População em estudo

A população-alvo deve ser descrita detalhadamente em termos de características clínicas, sociodemográficas, geográficas, e ainda quanto ao ambiente de inserção da tecnologia, padrões de tratamento e aderência à intervenção proposta. As fontes de dados para avaliação do desfecho em saúde também devem ser claramente apontadas.

Quadro 1. Exemplo de Questão Genérica e Questão Completa Adequada

Questão genérica:	
Realizar mamografia como exame de rastreamento é custo-efetivo?	
Questão específica:	
Qual é a razão de custo-utilidade incremental, considerando o horizonte de tempo até o final da vida e a perspectiva do SUS, de se realizar a mamografia de rastreamento do câncer de mama em mulheres para a faixa etária de 40 a 69 anos, em vez de para a faixa de 50 a 69 anos atualmente preconizada pelos protocolos do Ministério da Saúde?	
Construção da questão:	
População em estudo	Mulheres com 40 anos ou mais
Intervenção	Mamografia entre 40 e 69 anos
Comparação	Mamografia entre 50 e 69 anos
Desfecho	Anos de vida ajustados pela qualidade
Perspectiva	SUS, em âmbito federal (Ministério da Saúde)
Horizonte analítico	Até o fim da vida
Cenário e contexto	Estratégia de prevenção secundária (rastreamento) a ser realizada no âmbito dos postos de saúde

Desenho do estudo

Os estudos de avaliação econômica possuem, de forma geral, duas opções de desenho: avaliação econômica baseada em dados primários ou estudo baseado em modelagem. Deve-se sempre explicitar em qual desses dois formatos a análise econômica é baseada. Para o primeiro caso, deve-se indicar o delineamento do estudo utilizado, bem como suas características metodológicas (se coleta de dados prospectiva ou retrospectiva, tamanho da amostra etc.) e possíveis vieses. No caso de uso de um modelo, é importante que ele seja adequadamente representativo do cenário clínico analisado, mas com a menor complexidade possível. Além de descrever o tipo de modelo adotado e seu desenho esquemático, devem-se indicar claramente as fontes de dados e os ajustes realizados às informações extraídas da literatura. Sugere-se que a abordagem utilizada em modelagem se baseie em dados empíricos e combine dados obtidos de estudos clínicos controlados (ou meta-análise destes) com elementos retirados de estudos observacionais, especialmente em relação às medidas de benefícios e à utilização dos recursos. Em ambos os casos, recomenda-se, sempre que possível, utilizar dados de efetividade em vez de eficácia, na medida em que os primeiros tendem a refletir a prática clínica em uso (Drummond *et al.*, 1997).

Pode-se realizar uma avaliação econômica a partir de dados primários, em estudo desenhado exclusivamente para isso, ou conduzidos em paralelo com coortes ou ensaios clínicos planejados inicialmente para outros desfechos.

Os estudos baseados em dados primários apresentam a vantagem de maior validade interna, confiabilidade e consistência das informações utilizadas. No entanto, possuem a desvantagem de menor capacidade de generalização para além da amostra estudada nas estimativas de custo-efetividade, estando sujeitas a problemas decorrentes da diferença de objetivos entre uma avaliação econômica, que visa representar um cenário de uso real, e um ensaio clínico, que estuda indivíduos com formas mais homogêneas da doença e em ambientes experimentais controlados. Para uma visão mais aprofundada, sugere-se a leitura de diretriz recente que resume as boas práticas para a condução de análises aninhadas em ensaios clínicos randomizados (ECRs) (Ramsey *et al.*, 2015).

Os modelos para análise de decisão são representações da complexidade do mundo real em uma forma simples e abrangente (Buxton *et al.*, 1997). Em relação aos estudos baseados em dados primários, os modelos são capazes de representar de forma mais robusta o comportamento das relações de custo-efetividade adaptadas para diferentes circunstâncias clínicas e econômicas, integrando as melhores evidências de eficácia e de segurança às estimativas de custos mais apropriadas a uma determinada população-alvo, além de permitirem a realização de análises de sensibilidade que demonstram os limites das estimativas obtidas. Dessa forma, costumam ter maior validade externa do que os modelos baseados em dados primários, sendo os mais comumente encontrados na literatura. Os diferentes modelos utilizados são descritos no item 10.

Tipos de análise

As avaliações econômicas completas são classificadas de acordo com a medida do eixo de resultados, conforme a Tabela 1. Em uma análise de custo-minimização, as intervenções são consideradas equivalentes, e, portanto, procede-se apenas à comparação entre custos de cada uma. Análises de custo-efetividade (ACE) apresentam como resultado o custo por uma medida de desfecho da prática clínica (também chamadas de unidades naturais); exemplos clássicos são anos de sobrevivência ou eventos finalísticos evitados (por exemplo: infarto agudo do miocárdio, novos casos de câncer). Nesse tipo de análise, deve-se evitar medição de custo por desfechos substitutos e mesmo intermediários, particularmente em pequenas unidades como “por mg/dL de LDL” ou “por mmHg de pressão arterial” reduzidos, devido à dificuldade em estimar o impacto clínico real desses dados. Já as análises de custo-utilidade (ACU) usam como desfecho “anos de vida

Tabela 1. Análises econômicas completas

Tipo de análise	Medida de custos	Medida de desfecho	Medida de resultado [Fórmula]
Custo-minimização	Valor monetário	Assume-se equivalência de desfechos para as intervenções comparadas	Apenas comparação de custos [$(C_1 - C_2)$]
Custo-efetividade	Valor monetário	Medida clínica (anos de sobrevida, eventos evitados)	R\$ / medida de desfecho ganho [$(C_1 - C_2) / (E_1 - E_2)$]
Custo-utilidade	Valor monetário	Anos de vida ajustados para qualidade	R\$ / QALY ganho [$(C_1 - C_2) / (QALY_1 - QALY_2)$]
Custo-benefício	Valor monetário	Convertida para valor monetário	R\$ líquido [$(C_{total} - E_{total})$] (será um valor positivo ou negativo)

C: custo; E: efetividade; QALY: *quality adjusted life years* (anos de vida ajustados para qualidade).

ajustados pela qualidade" (AVAQ ou QALY, *quality adjusted life years*), obtidos por meio de índices de utilidade de estados de saúde (*utilities*) para ponderar os anos de sobrevida. A grande vantagem dessa técnica é a possibilidade de comparação entre intervenções de diferentes áreas, sendo, portanto, a metodologia recomendada como de primeira escolha. Embasado em um estudo de custo-utilidade, o gestor pode averiguar se um programa para tratamento de hipertensão arterial é mais ou menos efetivo que a adoção de um novo teste diagnóstico para sífilis, por exemplo. Finalmente, análises de custo-benefício (ACB) convertem o eixo de consequências em valor monetário. A grande limitação desses estudos advém da dificuldade em valorar, em termos monetários, eventos de saúde, longevidade e qualidade de vida. Embora existam métodos para isso (capital humano, disposição a pagar), nenhum é isento de críticas, e há grande debate ético envolvido. Dentre os quatro tipos de análise, a preferencial para estudos conduzidos na perspectiva do SUS é a de custo-utilidade.

Descrição das intervenções a serem comparadas

Para que uma análise de decisão e custo-efetividade seja válida e útil na tomada de decisão, a tecnologia avaliada deve ser comparada a todas as estratégias relevantes para intervenção no problema de saúde que se está avaliando. As opções consideradas na avaliação econômica devem ser descritas em relação ao papel que desempenham nos cuidados com a saúde, sejam elas terapêuticas, diagnósticas, de rastreamento, preventivas ou para cuidados de apoio. Também devem ser classificadas quanto à classe de tecnologia em saúde da qual fazem parte: medicamentos e imunobiológicos, equipamentos médico-hospitalares, procedimentos clínicos ou cirúrgicos. Casos extremos hipotéticos podem ser considerados nos modelos para análise de decisão, como "nada fazer/não tratar", desde que essa opção seja considerada relevante para o julgamento da eficiência relativa das diferentes alternativas. E, naturalmente, as estratégias de intervenção já

utilizadas no SUS como tratamento padrão ou como opção disponibilizada pelo sistema de saúde devem ser consideradas na avaliação econômica. O conjunto completo das alternativas consideradas deve ser descrito em uma lista, e a inclusão ou não de cada opção na avaliação econômica realizada deve ser justificada.

Perspectiva do estudo

A definição da perspectiva do estudo é a base para a demarcação dos custos a serem considerados. Nas avaliações econômicas realizadas para o MS, a perspectiva do SUS como órgão comprador de serviços deve ser adotada. Isso significa que devem ser considerados todos os custos cobertos pelo sistema público de saúde, de acordo com a tabela de valores vigente.

De forma opcional, a avaliação econômica pela perspectiva da sociedade pode ser realizada. Nesse caso, devem ser incluídos todos os custos de produção do serviço/procedimento, do tempo perdido pelos pacientes e seus familiares, além dos custos relacionados à perda de produtividade e morte prematura.

Horizonte temporal

Ao escolher o horizonte temporal a ser considerado na avaliação econômica, deve-se levar em consideração a história natural do problema de saúde avaliado e os possíveis efeitos que a intervenção analisada poderá ter sobre ela. Essa escolha deve ser capaz de capturar todas as consequências e os custos relevantes para os desfechos utilizados. Para doenças agudas e sem sequelas em longo prazo, recomenda-se adotar o menor período que permita avaliar os desfechos relevantes. Por outro lado, para doenças crônicas ou com desfechos em longo prazo, prioritariamente se deve adotar a expectativa de vida dos pacientes como horizonte temporal. Em todos os casos, as razões para a escolha de um determinado horizonte temporal deverão ser apresentadas.

Medidas de desfecho para análises econômicas

O denominador da razão incremental que representa o resultado dos estudos de avaliação econômica completos corresponde à diferença em termos de desfechos em saúde. Estes podem ser classificados como primordiais (finalísticos) ou desfechos intermediários. Nas avaliações econômicas, preferencialmente devem ser utilizados os resultados finalísticos (por exemplo: infartos ou casos de câncer evitados, anos de vida ganhos). Se apenas resultados intermediários estiverem disponíveis, a relação entre estes e os resultados finalísticos deve ser estimada com base na literatura, devendo ser claramente mencionado e justificado no estudo e testado na análise de sensibilidade. Em todos os casos, uma estimativa da qualidade de vida deverá ser integrada às estimativas dos desfechos finalísticos.

A importância da avaliação de qualidade de vida vem aumentando nos últimos anos, principalmente por ser um enfoque que valoriza a percepção do paciente. A utilidade (*utility*), que faz uma ponderação do tempo de vida ganho para a qualidade desta, deve ser utilizada principalmente em doenças crônicas e situações em que existam certas sequelas ou incapacidades secundárias, nas quais o impacto da tecnologia não se limita apenas a mudanças nas taxas de morbimortalidade, mas sim ao bem-estar subjetivo dos indivíduos.

Em termos de aferição do efeito na qualidade de vida, a medida escolhida para uma análise de custo-utilidade deve ser genérica a fim de possibilitar comparações entre programas, e ela deve estar traduzida e validada para cada contexto em que o estudo está sendo realizado. Exemplos de medidas de utilidade genéricas são o *Standard Gamble*, EQ-5D e SF-6D. O *Standard Gamble* e *Time-Trade-off* não demandam um processo formal de tradução e validação, podendo ser aplicados diretamente nos pacientes para avaliar valores para estados de saúde. Por outro lado, os instrumentos compostos por questionários como EQ-5D e SF-6D necessitam ser traduzidos e adaptados culturalmente; tal processo já foi realizado no Brasil recentemente (Cruz *et al.*, 2011, Santos *et al.*, 2015). Portanto, para análises econômicas realizadas no Brasil, dados primários em qualidade de vida poderão ser coletados por meio dos instrumentos *Standard Gamble*, *Time Trade-Off*, SF-6D ou EQ-5D.

Nas situações em que não houver dados primários de qualidade de vida, os pesquisadores necessitarão utilizar informações da literatura. Nesse caso, devem estar atentos a dois aspectos importantes: priorizar índices de utilidade coletados em populações semelhantes à população considerada no estudo e agregar apenas índices de utilidade que foram aferidos pelo mesmo instrumento (por exemplo, *Standard Gamble* ou EQ-5D), uma vez que a literatura vem demonstrando que os valores de utilidade não são os mesmos para

um mesmo estado de saúde quando são gerados por instrumentos diferentes.

Em algumas situações em análises de custo-efetividade, os desfechos são medidos em unidades naturais. Exemplos incluem: número de casos de determinada doença curados, anos de vida ganhos, hospitalizações evitadas etc. A limitação dessa modalidade de análise é que a unidade mais específica de desfecho não permite comparações entre diferentes estratégias e não incorpora as preferências dos indivíduos para esses desfechos.

Para obter-se os AVAQ, deve-se multiplicar o resultado obtido em um dos escores de utilidade (como o SF-6D ou o EQ-5D) pelos anos de vida passados em determinado estado de saúde. Como os índices de utilidade são medidos em escalas entre 0 e 1, em que 1 representa saúde perfeita, para simplificação, os AVAQ podem ser medidos em “anos em saúde perfeita” (um ano em perfeita saúde = 1 AVAQ, meio ano em perfeita saúde = 0,5 AVAQ).

Na identificação de fontes de informações para os desfechos em saúde, as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados são o método mais robusto para avaliação da eficácia das intervenções.

Eventos adversos associados com a intervenção devem ser incluídos e valorados nas avaliações quando eles forem clínica e/ou economicamente importantes e baseados em diferenças significativas entre a intervenção estudada e suas alternativas.

Quantificação e custeio de recursos

A estimativa dos custos implica três etapas: (1) definição da perspectiva da análise e dos custos relevantes à avaliação, (2) mensuração dos recursos usados, e (3) valoração dos recursos. Quando a perspectiva de análise for do SUS, devem ser incluídos todos os custos diretos envolvidos no cuidado prestado pelo sistema de saúde. Custos indiretos somente seriam considerados em uma análise se baseados na perspectiva social. Custos intangíveis não devem ser incluídos nas análises realizadas para o SUS, pois sua mensuração e valoração são controversas.

As estimativas de custos devem ser apresentadas para determinado ano, sendo necessário o ajuste pela passagem do tempo: no caso de custos que serão incorridos no futuro, deve-se aplicar uma taxa de desconto para trazê-los a valor presente; no caso de custos realizados no passado, deve-se corrigi-los pela taxa de inflação (como o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo – IPCA), para trazê-los a valor real.

No caso de modelos de avaliação econômica baseados em estados de saúde, a utilização de recursos em cada estado de saúde deve ser representada em uma função de produção que mostre os custos gerados pela utilização

de recursos nas estratégias analisadas. Sob a perspectiva do SUS, a análise pode ser feita considerando o SUS como um comprador de serviços de saúde ou, alternativamente, como uma ou mais unidades prestadoras de serviços de saúde (devendo a escolha entre essas alternativas ser explicitada). Quando a perspectiva adotada for a primeira, os valores de reembolso pagos pelo SUS para os diferentes itens devem ser utilizados como medida de valoração dos custos. No segundo caso, os itens de custos envolvidos devem ser identificados e valorados, e a metodologia deve ser detalhada no estudo.

Quanto à valoração dos recursos, tanto as abordagens de microcusteio quanto a de macrocusteio podem ser utilizadas (ou uma composição de ambas). No microcusteio, também conhecido como método *bottom-up* (“de baixo para cima”), identificam-se detalhadamente os itens geradores de custos por revisão de prontuários ou questionários prospectivos. No macrocusteio, ou método *top-down* (“de cima para baixo”), estima-se um custo médio aproximado de cada item gerador de custo a partir de bases de dados como o DATASUS e outros registros administrativos de hospitais ou de outros componentes do sistema de saúde. Para que isso seja possível, a base de dados utilizada deve conter as informações de custo total utilizado para uma determinada jurisdição e da quantidade de itens que foram utilizados em um determinado intervalo de tempo. Enquanto com o microcusteio há maior precisão dos dados, no macrocusteio há maior facilidade de reprodução dos estudos para outros lugares.

Geralmente, não existe uma única fonte de dados por meio da qual podem ser obtidas todas as informações relevantes sobre utilização de recursos e seus custos, havendo necessidade da combinação de diversas fontes de informação. No âmbito das avaliações econômicas realizadas sob a perspectiva do SUS, o sítio de internet DATASUS contém as principais fontes de informação para obtenção de dados de custeio. Nessa fonte, podem ser relevantes os sistemas de informações de mortalidade (SIM), de dados hospitalares (SIH-SUS) e ambulatoriais (SIA-SUS). Outras fontes de informação relevantes incluem o banco de preços em saúde (BPS), que armazena os valores pagos por instituições credenciadas ao SUS no momento da compra de bens, além de bancos de dados hospitalares, registros médicos, literatura científica e consulta a painel de especialistas, que deve ser utilizado como último recurso, na ausência de fontes mais objetivas de informação. As fontes das informações de custeio devem ser explicitamente relatadas na avaliação econômica realizada.

Modelagem

Modelos são representações da realidade, e, no contexto de análise econômica, servem ao propósito de informar sobre

decisões em saúde e alocação de recursos. Os modelos são ferramentas analíticas com as quais, após ser criado o cenário da doença em avaliação, é possível comparar diferentes estratégias em saúde, de forma a definir seus resultados e custos. Quando não há a disponibilidade de uma análise econômica aninhada a um ensaio clínico, a modelagem é a abordagem a ser utilizada para fornecer respostas para tomadores de decisão na área da saúde.

As recomendações sobre modelagem propostas aqui seguem usualmente o que foi sugerido em uma série de publicações conjuntas de duas entidades da área de estudos econômicos em saúde (Briggs *et al.*, 2012, Caro *et al.*, 2012, Eddy *et al.*, 2012, Karnon *et al.*, 2012, Pitman *et al.*, 2012, Roberts *et al.*, 2012, Siebert *et al.*, 2012), com adaptações ao SUS e à realidade brasileira, quando necessário.

Idealização e concepção do problema

Antes de iniciar a concepção do modelo, é necessário compreender o problema, ou seja, transformar o conhecimento sobre o processo de saúde em questão em uma representação prática do problema, que possa ser representada por meio de um modelo.

Os pesquisadores envolvidos na criação do modelo deveriam receber as opiniões de *experts* da área do problema clínico e de tomadores de decisão, para assegurar que o modelo represente adequadamente o processo clínico e ao mesmo tempo contemple o problema decisório.

Após essa fase inicial, uma declaração clara de qual é o problema de decisão, o objetivo do modelo e seu escopo deve ser realizada. Isso deve englobar o espectro da doença, a perspectiva da análise, a população-alvo, as intervenções consideradas, os desfechos e o horizonte temporal.

Idealização e concepção do modelo

Após as definições listadas no item anterior, inicia-se o processo de criação do modelo, no qual é necessário assegurar que todos os pressupostos definidos sejam de fato incorporados em sua estrutura. O primeiro passo na concepção do modelo é definir o seu tipo, sendo os mais comuns: árvores de decisão, modelos de estados transicionais (também chamados de modelos de Markov), simulações de eventos discretos (SED) e modelos de transmissão dinâmica. As árvores de decisão têm seu uso limitado, sendo adequadas apenas para situações com horizonte temporal bastante curto, especialmente nas doenças agudas, em que não costuma haver repetição de eventos. Os modelos de Markov (que são os mais comumente vistos na literatura), por outro lado, são interessantes para horizontes de tempo maiores e quando as probabilidades no modelo variam ao longo do tempo. A simulação de eventos discretos (SED) é útil quando se deseja representar sujeitos de forma individual, especialmente quando existe

interação entre eles e/ou quando há escassez de recursos (como em situações de transplante de órgãos). Finalmente, modelos de transmissão dinâmica (ou simplesmente modelos dinâmicos) são úteis quando interações entre grupos têm impacto nos resultados, como no caso de vacinações.

Para a escolha do tipo de modelo, a equipe envolvida em sua concepção deve responder às perguntas a seguir. De acordo com essas respostas, é dado o direcionamento para o modelo adequado, conforme resumido na Figura 1.

Qual o horizonte temporal apropriado?

Caso o horizonte não seja muito curto, as árvores de decisão simples não são recomendadas. Nas demais situações, outros tipos de modelo (mais comumente Markov ou SED) devem ser utilizados.

O modelo funcionará adequadamente com grupos de indivíduos ou é necessário representá-los individualmente?

As árvores de decisão e modelos de Markov convencionais não representam sujeitos de forma individual, e sim os tratam como uma fração de uma coorte homogênea. Por outro lado, modelos de Markov com microsimulação e SED representam cada paciente individualmente. A abordagem individual permite maior riqueza de detalhes no modelo, especialmente no tocante a características clínicas e a eventos sofridos interferirem na probabilidade de novos eventos.

Por outro lado, modelos que lidam com grupos são mais facilmente programáveis, e o tempo computacional para as análises é substancialmente menor. O efeito de eventos prévios pode ser modelado utilizando Markov convencional, por meio do incremento de número de estados. Porém, algumas situações fazem o número de tais estados de saúde se tornar exponencialmente grande, o que pode ser prejudicial ao modelo, sugerindo utilização de abordagens individuais (SED ou Markov com microsimulação).

Caso represente indivíduos, há necessidade de contemplar interações entre os indivíduos, ou entre estes e componentes do modelo (como no caso de restrições na disponibilidade de recursos)?

Quando a intervenção modelada tem efeito na transmissão de doenças, como em algumas situações de doenças infecciosas, o modelo deveria permitir interação entre os indivíduos, com a escolha recaindo em modelos dinâmicos ou SED. O mesmo se aplica a modelos em cenários com recursos limitados, como no caso de transplantes.

Eventos podem acontecer mais de uma vez?

As árvores de decisão simples só têm utilidade na modelagem de eventos que ocorrem apenas uma vez. Nas demais situações, outros tipos de modelos devem ser buscados.

O tempo deve ser representado de forma contínua ou discreta?

O modelo de Markov trata o tempo de forma discreta, isto é, há intervalos fixos de tempo em que eventos só podem ocorrer uma vez durante cada intervalo. Caso os eventos sejam frequentes, o modelo de Markov pode ter sua duração de ciclo diminuída. Modelos como SED, por outro lado, tratam o tempo de forma contínua, de maneira que eventos podem acontecer em qualquer instante de tempo, com período de eventual recorrência de eventos também bastante flexível. Caso isso seja desejável no modelo, esse tipo de abordagem deve ser escolhido.

Não existe apenas uma possibilidade de modelo para cada situação. As principais situações que apontam para a utilização específica de um modelo são:

- Em cenários de doenças infecciosas em que seja importante representar a interação entre os sujeitos e seu efeito em transmissão e imunidade (quando se deve lançar mão de modelos dinâmicos);
- Em situações de recursos com disponibilidade limitada e disputa entre os indivíduos por estes, em que a SED é o método de escolha.

Nas demais doenças crônicas, usualmente é possível utilizar Markov tradicional (isto é, com avaliação de coortes), Markov com microsimulação ou SED. O principal atrativo do Markov tradicional é sua ampla difusão (e consequente

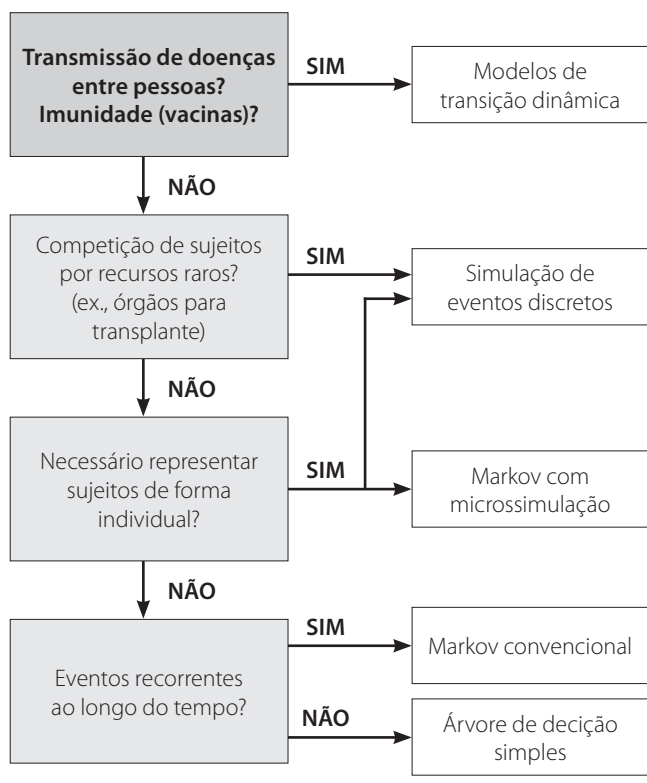


Figura 1. Fluxograma para escolha do modelo adequado.

aceitabilidade pelo público leitor), simplicidade de montagem e facilidade para realizar análises de sensibilidade. Caso o número de estados se torne muito grande para acomodar todas as combinações de características clínicas desejadas, pode-se lançar mão de uma microssimulação. A SED pode, em geral, ser usada em situações em que ambos os tipos de Markov (coortes e microssimulação) são opções válidas; porém, tendo em vista sua maior necessidade de parâmetros a serem estimados, maior dificuldade computacional e menor familiaridade do público leitor, ela deve ser utilizada quando seu maior refinamento metodológico realmente se traduzir em ganhos na acurácia do modelo. A descrição detalhada de cada tipo de modelo pode ser encontrada no texto completo da Diretriz (Ministério da Saúde, 2014).

Transparência e validação

A principal função de modelos é fornecer informações para a tomada de decisão. Para tanto, é fundamental que eles se mostrem confiáveis. Dentre as principais maneiras de aumentar a credibilidade do modelo, deve-se atentar para os quesitos de transparência e validação:

- **Transparência:** diz respeito a descrever claramente a estrutura do modelo, suas equações, valores de parâmetros (e suas fontes), pressupostos, limitações e fontes de financiamento.
- **Validação:** está relacionada à verificação do modelo, de forma a demonstrar que os resultados projetados estão de acordo com o que é visto na realidade. Inclui quatro possíveis etapas: validade de face (*face validity*), verificação, validação cruzada (*cross validation*) e validação (Eddy *et al.*, 2012).

Taxa de desconto

Para realizar uma comparação direta entre custos e desfechos em diferentes momentos no período de tempo estudado, é necessária a aplicação de taxas de desconto. Essas taxas ajustam a expectativa de futuros valores financeiros e de consequências para a saúde para estimativas de valores presentes, dentro da teoria de preferência temporal, que assume que não é possível comparar diretamente cifras presentes e futuras sem que seja realizado um desconto dos valores futuros. Desse modo, quando o horizonte temporal de análise for superior a um ano, tanto custos como resultados em saúde que ocorrem no futuro devem ser descontados ao seu valor no momento presente, usando-se uma taxa de desconto padrão. Para aumentar a comparabilidade dos estudos, sugere-se padronizar as taxas de desconto de custos e resultados em saúde em 5% ao ano. Recomenda-se usar, na análise de sensibilidade, diferentes taxas de desconto (0% e 10%), para se determinar em que extensão a seleção arbitrária da taxa afetou a conclusão do estudo.

Resultados

A maioria das avaliações econômicas em saúde contempla tecnologias concorrentes (ou mutuamente excludentes, isto é, somente uma das estratégias pode ser adotada). Após o cálculo dos custos e efetividades das estratégias, elas devem ser ordenadas, iniciando-se com a mais barata até a mais cara. Após o ordenamento de acordo com os custos, são calculadas as razões de custo-efetividade incrementais (RCEI), as quais são obtidas por meio da divisão da diferença de custos das alternativas pela diferença das suas efetividades.

$$\text{Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI)} = \frac{C_1 - C_2}{E_1 - E_2}$$

A RCEI expressa um resumo dos resultados de uma avaliação comparativa de diferentes estratégias de cuidados à saúde, sendo o principal resultado de uma análise econômica. Em caso de análises econômicas com múltiplas opções, usualmente as RCEI são calculadas em relação à estratégia com custo imediatamente mais barato, isto é, o procedimento padrão **não é** realizar cálculo de RCEIs de cada estratégia utilizando sempre a estratégia mais barata como base de comparação. Isso se deve ao modo de interpretação das RCEI de acordo com valores de limiar de disposição a pagar, conforme comentado mais adiante.

O seguinte procedimento deve ser seguido na apresentação dos resultados:

- Elencar os programas do menor custo para o maior;
- Eliminar todas as estratégias que são dominadas (custos maiores e efetividade igual ou menor) por qualquer uma das outras;
- Para as estratégias não dominadas, a interpretação das RCEIs é feita, de forma sucessiva, à luz do valor limiar de disposição a pagar (*willingness to pay threshold*). Imagine a situação a seguir (valores hipotéticos).

Caso o valor de disposição a pagar por um ano de vida fosse de R\$ 20.000 (valor hipotético, apenas para fins de exemplo), o raciocínio seria o seguinte (dados mostrados na Tabela 2):

- Para implantar a estratégia AAS, em comparação com nenhum tratamento, a RCEI encontra-se abaixo do limiar de disposição a pagar, então, ela seria considerada economicamente atrativa;
- Para implementar a estratégia AAS + clopidogrel, a RCEI em relação à estratégia de AAS isolado também se situa abaixo do valor de disposição a pagar, sendo considerada também economicamente atrativa, substituindo o AAS isolado como opção mais interessante do ponto de vista farmacoeconômico;

- Na comparação entre AAS + nova medicação e AAS + clopidogrel, a RCEI entre as tecnologias se situa acima do que foi definido como aceitável em termos de disposição a pagar, sendo então a estratégia AAS + nova medicação rejeitada do ponto de vista econômico. Então, a conclusão do cenário é que, considerando o limiar proposto de disposição a pagar, a tecnologia mais custo-efetiva é AAS + clopidogrel.

Tabela 2. Exemplo de resultados de estudo de custo-efetividade

Estratégia	Custo (R\$)	Efetividade (anos de vida)	RCEI (R\$ por anos de vida)
Nenhum tratamento	1.000	3	-
AAS	4.500	3,6	5.833
AAS + clopidogrel	9.000	3,9	15.000
AAS + nova medicação	15.000	4,1	30.000

AAS: ácido acetilsalicílico.

Análise de sensibilidade

Avaliações econômicas em saúde são realizadas em condições de incerteza. O tipo de incerteza mais frequentemente citado é a relacionada aos valores das variáveis utilizadas no modelo (incerteza de parâmetros), os quais usualmente são oriundos de amostras e estão associados a uma margem de erro em relação ao real valor do parâmetro populacional. Existem ainda dois outros tipos de incerteza: a relacionada à estrutura do modelo (isto é, modo de construção da árvore de decisão ou do modelo de Markov, por exemplo) e a relacionada a aspectos metodológicos, que diz respeito a decisões sobre abordagens analíticas utilizadas (por exemplo, incorporação ou não de custos indiretos) (Jain *et al.*, 2011).

A análise de sensibilidade serve a dois propósitos: refletir a incerteza associada aos resultados do modelo e auxiliar na definição de qual o valor da coleta de informações adicionais que possam melhor informar a tomada de decisão.

Uma análise de sensibilidade para avaliar a incerteza relacionada à estimativa de parâmetros consiste de três estágios: identificação dos parâmetros que são objetos de questionamento, escolha de uma faixa plausível de variação dos fatores relacionados à incerteza e apresentação dos diferentes resultados decorrentes da variação dos parâmetros selecionados.

As análises univariadas – usualmente conduzidas de forma determinística – devem ser realizadas obrigatoriamente nas estimativas de parâmetros considerados como mais importantes do modelo. Limites plausíveis de variação dos parâmetros deverão ser definidos e justificados. Esses limites deverão refletir a escala total da variabilidade e da incer-

teza que é relevante e apropriada para cada modelo. Tais limites usualmente serão determinados a partir da revisão da literatura; mas, quando esta for escassa, poderá ser feita pela consulta a especialistas ou testando cenários extremos. Quando os dados provêm de amostras, e esta amostra tiver uma distribuição de valores – usualmente a normal – pode-se usar como variação os limites do intervalo de confiança da estimativa. Outra abordagem seria, caso os dados vierem de um conjunto de estudos, utilizar o menor e o maior valor encontrados nesse conjunto. Finalmente, também é possível realizar variações arbitrárias. Por exemplo, se for necessário utilizar um valor de *stent* em um modelo, e o SUS realizar o pagamento de um valor fixo por ele, não há uma variação ou incerteza implícita no parâmetro. Porém, pode ser interessante saber o que aconteceriam com os resultados caso o valor aumentasse ou decrescesse em 25% ou 50%. Essa análise de sensibilidade poderia ser empregada; porém, é importante notar que ela não está avaliando a incerteza, e sim a sensibilidade dos resultados a uma variação que poderia ocorrer em algum momento no futuro.

O relato da análise univariada pode ser feito de forma textual, descrevendo-se o intervalo da RCEI correspondente à variação do parâmetro, e também de forma gráfica, por meio do Diagrama de Tornado. Outra maneira interessante de apresentar análises univariadas é a análise de limiar (*threshold analysis*). Nela, a abordagem é inversa: em vez de se definir a faixa de variação do parâmetro, é calculado qual o valor do parâmetro que seria necessário para que a tecnologia se tornasse custo-efetiva, de acordo com um limiar preestabelecido de disposição a pagar.

Para a incorporação tecnológica no SUS, recomenda-se, além de análises univariadas, que sejam conduzidas análises multivariadas, nas quais são oscilados vários parâmetros simultaneamente, de forma a avaliar a robustez global dos resultados. Elas devem ser feitas de forma probabilística (simulação de Monte Carlo de segunda ordem), em que a variação nos parâmetros é feita de forma estocástica. A variação dos parâmetros é realizada na forma de distribuições de probabilidade, sendo as mais utilizadas: lognormal para o risco relativo, beta para probabilidades e valores de utilidade, e gama ou lognormal para custos.

As análises probabilísticas são realizadas com 1.000 ou mais simulações. A apresentação de dados deve ser feita por meio de diagrama de dispersão ou de curvas de aceitabilidade de custo-efetividade.

Generalização dos resultados

Generalização ou transferência dos resultados das avaliações econômicas refere-se à extensão com que os resultados de um estudo baseado em medidas de uma população particular de pacientes e/ou de um contexto específico podem ser

aplicados ou extrapolados para outra população e/ou contexto diferente (Sculpher *et al.*, 2004; Willke, 2003).

A generalização dos resultados das avaliações econômicas de intervenções em saúde apresenta limitações e problemas porque, muitas vezes, tanto o desenho da intervenção ou programa de saúde quanto, especialmente, seus custos podem variar significativamente.

Quando o estudo utilizar dados clínicos e epidemiológicos de outro país, os autores devem demonstrar que esses dados foram transferidos com suficiente plausibilidade para o contexto brasileiro. Porém, as diferenças de custos em saúde entre diferentes países (tanto em valores absolutos quanto relativos) são grandes o suficiente para que usualmente seja proibitivo o uso de dados de estudos econômicos internacionais para o cenário brasileiro, mesmo que se tente fazer alguma adaptação de custos. Dessa forma, não se recomenda utilização de dados econômicos de outros países.

Limitações do estudo

Todas as limitações do estudo devem ser relacionadas e discutidas, incluindo os problemas metodológicos, a validade das hipóteses feitas, a confiabilidade dos dados utilizados para estimativas de parâmetros e o uso de modelos na execução dos estudos de custo-efetividade.

Tendo em vista que modelos econômicos usualmente são dependentes de um grande número de estimativas de parâmetros, os quais frequentemente são coletados da literatura, a limitação dos resultados da análise econômica será diretamente proporcional às possíveis limitações (de qualidade e capacidade de transferência) dos dados obtidos.

Aspectos éticos e administrativos

Todos os estudos envolvendo seres humanos devem apresentar a aprovação de um comitê de ética em pesquisa institucional aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, segundo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/MS. Essa aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa institucional é obrigatória sempre que houver o levantamento de dados primários envolvendo pacientes.

Conclusões e recomendações do estudo

O estudo deve conter todos os elementos referentes a metodologia adotada, fontes utilizadas, relevância das informações coletadas e acurácia dos cálculos efetuados.

O produto final dos estudos de avaliação econômica completos é a estimativa de uma RCEI de uma nova alternativa tecnológica em relação à alternativa padrão. Em tese, esse valor poderia ser contraposto a um valor limiar de disposição

a pagar, abaixo do qual a tecnologia seria considerada custo-efetiva. No entanto, as organizações produtoras e avaliadoras dos estudos econômicos em saúde no Brasil ainda não definiram tal valor limiar.

Por fim, tópicos para pesquisas futuras podem ser apontados a partir da identificação de parâmetros influentes nas análises de sensibilidade para os quais haja uma escassez de fontes confiáveis para estimativa. A identificação dessas áreas deficientes em informações originais aplicáveis ao cenário brasileiro poderá auxiliar na priorização de áreas de pesquisa.

Conflitos de interesse/fontes de financiamento

Todos os autores que participaram do estudo devem ser identificados e citados, com suas afiliações institucionais. As fontes de financiamento devem ser claramente mencionadas, assim como seu papel na concepção e condução do estudo. Todos os autores devem informar se existe algum tipo de conflito de interesse que possa estar influenciando os resultados obtidos.

Limiar de disposição a pagar

Depois de encerrar a análise econômica de determinada tecnologia, cabe ao gestor tomar a decisão de implementá-la ou não. Para compreender o conceito de limiar de disposição a pagar (LDP, em inglês *willingness to pay [WTP] threshold*), é preciso ter em mente que o objetivo do sistema é maximizar o benefício provido dentro de uma determinada restrição orçamentária – caso não houvesse limites para o investimento, bastaria implementar todas as intervenções com efetividade comprovada. Assim, estabelecer o valor de uma tecnologia exige uma avaliação sobre se a saúde adicional prevista para ser adquirida com a sua utilização excede as perdas de saúde com outros tratamentos que serão deslocados pelo seu custo adicional; essa comparação é adequadamente representada pela comparação da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) com um limite definido para ela. O LDP deve representar a alternativa menos custo-efetiva incorporada ao sistema (Claxton *et al.*, 2008).

A adoção de um LDP auxilia o objetivo de maximizar o ganho social do sistema (Johannesson e O'Connor, 1997). Idealmente, o valor do limiar deve advir de estudos sobre valor em saúde e de uma compreensão global da sociedade sobre o tema. Em um sistema que passa a considerar análises econômicas, limiares passarão a existir, sejam eles aparentes ou não; a adoção formal de um limiar promove uniformidade nas decisões sobre quais tecnologias serão adotadas (Giacomini, 2007).

Alguns países do mundo têm definições bastante claras do seu valor de LDP, como o Reino Unido, a Austrália, a Nova Zelândia, o Canadá e os Países Baixos (Cleemput *et al.*, 2008, National Institute for Clinical Excellence).

No Brasil, ainda não há pesquisa dedicada ao tema de valor em saúde e LDP consolidada, nem metodologia escolhida para determinação de tal limiar. Isso provavelmente é compatível com o momento ainda jovem do país em análises econômicas em saúde, e espera-se que esse panorama mude com avanço e maturidade das áreas envolvidas em ATS.

Considerações finais

Foram apresentados neste artigo os elementos fundamentais para a realização de estudos de avaliação econômica na área da saúde conforme as recomendações oficiais do Ministério da Saúde do Brasil. Estas foram elaboradas em conjunto por profissionais da área acadêmica e do Ministério da Saúde, combinando as visões desses dois atores em um único documento. O planejamento de estudos de avaliação econômica seguindo as etapas sugeridas funcionará como um ponto de partida confiável para a maioria dos estudos. A utilização de análises econômicas em saúde, quando adequadamente realizadas, é um ponto fundamental para a utilização racional de recursos na área da saúde. Os desafios para implementação da diretriz estão relacionados a pouca tradição e a ainda insuficiente capacidade instalada no país, tanto na academia como em órgãos gestores responsáveis por priorização e incorporação de intervenções em saúde. A qualificação de ambas as partes, especialmente em temáticas de menor difusão no país, como modelos de transição dinâmica e simulação de eventos discretos, é fundamental para a adequada aplicação da diretriz.

Referências bibliográficas

- Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6. *Value Health*. 2012;15(6):835-42.
- Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, Prince RL, Sheldon TA, Szucs T, et al. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. *Health Econ*. 1997;6(3):217-27.
- Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--1. *Value Health*. 2012;15(6):796-803.
- Claxton K, Briggs A, Buxton MJ, Culyer AJ, McCabe C, Walker S, et al. Value based pricing for NHS drugs: an opportunity not to be missed? *BMJ*. 2008;336(7638):251-4.
- Cleemput I, Neyt M, Thiry N, De Laet C, Leys M. Threshold values for cost-effectiveness in health care. In: *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*, editor. Brussels; 2008.
- Cruz LN, Camey SA, Hoffmann JF, Rowen D, Brazier JE, Fleck MP, et al. Estimating the SF-6D value set for a population-based sample of Brazilians. *Value Health*. 2011;14(5 Suppl 1):S108-14.
- Drummond MF, Richardson WS, O'Brien BJ, Levine M, Heyland D. Users' guides to the medical literature. XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1997;277(19):1552-7.
- Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. 2012;15(6):843-50.
- Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VC, Elias FT, d'Oliveira AL, Polanczyk CA. [Guidelines for budget impact analysis of health technologies in Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2012;28(7):1223-38.
- Giacomini M. How good is good enough? Standards in policy decisions to cover new health technologies. *Health Policy*. 2007;3(2):91-101.
- Jain R, Grabner M, Onukwugha E. Sensitivity analysis in cost-effectiveness studies: from guidelines to practice. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(4):297-314.
- Johannesson M, O'Connor RM. Cost-utility analysis from a societal perspective. *Health Policy*. 1997;39(3):241-53.
- Karnon J, Stahl J, Brennan A, Caro JJ, Mar J, Moller J. Modeling using discrete event simulation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--4. *Value Health*. 2012;15(6):821-7.
- Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2 ed. Brasília; 2014.
- National Institute for Clinical Excellence N. Guide to the Methods of Technology Appraisal. Available from: <http://www.nice.org.uk/pdf/TAP_Methods.pdf>. Acessado em: 21 maio. 2007.
- Pitman R, Fisman D, Zaric GS, Postma M, Kretzschmar M, Edmunds J, et al. Dynamic transmission modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--5. *Value Health*. 2012;15(6):828-34.
- Ramsey SD, Willke RJ, Glick H, Reed SD, Augustovski F, Jonsson B, et al. Cost-effectiveness analysis alongside clinical trials II-An ISPOR Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2015;18(2):161-72.
- Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahn M. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--2. *Value Health*. 2012;15(6):804-11.
- Santos M, Cintra MA, Monteiro AL, Santos B, Gusmao-Filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. *Med Decis Making*. 2015.
- Sculpher MJ, Pang FS, Manca A, Drummond MF, Golder S, Urdahl H, et al. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies. *Health Technol Assess*. 2004;8(49):iii-iv, 1-192.
- Siebert U, Alagoz O, Bayoumi AM, Jahn B, Owens DK, Cohen DJ, et al. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3. *Value Health*. 2012;15(6):812-20.
- Stephens J, Handke B, Doshi J. International survey of methods used in health technology assessment (HTA): does practice meet the principles proposed for good research? *Comp Eff Res*. 2012;2:29-44.
- Willke RJ. Tailor-made or off-the-rack? The problem of transferability of health economic data. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2003;3(1):1-4.

Análise de custo-efetividade de tocilizumabe como primeira linha de tratamento biológico para pacientes com artrite reumatoide, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil

Cost-effectiveness analysis of tocilizumab as first-line biological treatment for patients with rheumatoid arthritis, from the perspective of Brazilian public healthcare system (SUS)

Tatiana Matsumoto¹, Camila Rufino², Ellen Paula³, Marcia Alves⁴

DOI: 10.21115/JBES.v8.n3.p185-191

Palavras-chave:

análise de custo-efetividade, artrite reumatoide, monoterapia

Keywords:

cost-effectiveness analysis, rheumatoid arthritis, monotherapy

RESUMO

Objetivo: A presente avaliação tem como finalidade determinar o custo-efetividade do tratamento de tocilizumabe em monoterapia como primeira linha de tratamento biológico em pacientes com artrite reumatoide (AR), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS). **Método:** Foi elaborado um modelo de custo-efetividade com intuito de acompanhar os pacientes em tratamento após a falha de um medicamento modificador do curso da doença MMCD sintético, durante um horizonte de 24 semanas. O cenário-base avaliou a comparação direta de tocilizumabe *versus* adalimumabe, devido à existência de um estudo *head-to-head*. O cenário secundário avaliou tocilizumabe *versus* certolizumabe pegol e etanercepte indiretamente, por meio de uma metanálise de comparação indireta, devido à ausência de estudos *head-to-head*. A estimativa de custos médicos diretos totais para o tratamento de AR foi elaborada por opinião de especialistas e coletada de bases de dados secundárias. **Resultados:** O resultado do cenário-base do modelo evidenciou ganhos em efetividade com menor custo de tratamento, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) dominante. O resultado do cenário secundário, comparação indireta, indicou que tocilizumabe foi mais eficaz que seus comparadores, sugerindo necessidade de investimento quando comparado a certolizumabe, que pode variar entre R\$ 1.449,46 e R\$ 18.934,62, e uma RCEI dominante quando comparado a etanercepte. **Conclusão:** A presente análise conclui que a monoterapia com tocilizumabe possui benefícios clínicos e econômicos no tratamento de AR, em pacientes que não podem manter a terapia com MMCD sintéticos e oferece alternativas aos sistemas de saúde no que se refere à alocação de recursos para sustentabilidade do sistema.

ABSTRACT

Objective: This evaluation aimed to determine the cost-effectiveness of tocilizumab in monotherapy as first-line biological treatment for patients with rheumatoid arthritis (RA), from the perspective of the National Health System of Brazil (SUS). **Method:** A cost-effectiveness model was developed to follow patients after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (sDMARD) treatment failure, during a 24-weeks follow-up. The base scenario evaluated the direct comparison of tocilizumab *versus* adalimumab due to existence of a head-to-head study. The secondary scenario evaluated tocilizumab *versus* certolizumab pegol and etanercept indirectly through a meta-analysis of indirect

Recebido em: 10/11/2016. Aprovado para publicação em: 08/12/2016

1. Estagiária de Estratégia de Valor, F. Hoffmann-La Roche Ltd, São Paulo, SP, Brazil.

2. Analista de Estratégia de Valor, F. Hoffmann-La Roche Ltd, São Paulo, SP, Brazil.

3. Gerente de Estratégia de Valor, F. Hoffmann-La Roche Ltd, São Paulo, SP, Brazil.

4. Analista de Projetos, Sense Company, São Paulo, SP, Brazil.

Instituição onde o trabalho foi executado: F. Hoffmann-La Roche Ltd, São Paulo, SP, Brazil.

Financiamento: Este estudo foi financiado pela Roche Brasil.

Conflitos de interesse: F. Hoffmann-La Roche Ltd é detentora dos direitos de comercialização e promoção de tocilizumabe no Brasil. O desenvolvimento deste manuscrito foi feito por F. Hoffmann-La Roche Ltd sob colaboração da Sense Company.

Autor correspondente: Camila Rufino. Av. Engenheiro Billings, 1729 – Jaguaré, São Paulo/SP – 05321-900. E-mail: camila.rufino@roche.com

comparison, due to the absence of head-to-head studies. The estimate of total direct medical costs for the RA treatment was developed by expert opinion and collected from secondary databases. **Results:** The result of the model's baseline scenario showed gains in effectiveness with lower treatment cost, resulting in a dominant ratio of incremental cost effectiveness (ICER). The secondary scenario result, showed that tocilizumab was more effective than their comparators, indicating a need for investment when compared to certolizumab, varying between R\$ 1,449.46 and R\$ 18,934.62, and with a dominant ICER when compared to etanercept. **Conclusion:** This analysis concludes that tocilizumab monotherapy has clinical and economic benefits in the treatment of RA in patients who cannot maintain therapy with synthetic MMCD and also offers alternatives to health systems as regards allocation of resources for system sustainability.

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória, crônica e sistêmica que afeta as articulações do corpo revestidas pela membrana sinovial, podendo haver comprometimento extra-articular e levar à incapacidade e ao desenvolvimento de deformidades, devido ao seu processo inflamatório (Smolen *et al.*, 2007).

Além disso, é uma doença multifatorial e poligênica que envolve a interação entre fatores como: estilo de vida, meio ambiente e genética, contudo, o agente causador e a relação exata entre os fatores genéticos e ambientais ainda não são completamente esclarecidos (Figura 1) (Evans *et al.*, 1995; Silman *et al.*, 1996; Silman *et al.*, 2002). De acordo com as evidências, a causa mais importante para o desenvolvimento da AR é a predisposição genética.

Por razões desconhecidas, alguns pacientes com AR sofrem inflamação constante, enquanto outros (20-30%) experimentam períodos de remissão, entre as fases de exacerbação da doença (Ministério da Saúde, 2006). Em alguns casos, a progressão da doença pode ser lenta, causando deficiência limitada mesmo depois de muitos anos; no entanto, para muitos pacientes, a AR é agressiva e rapidamente incapacitante (O'Dell, 2004).

Além disso, a taxa de mortalidade em pacientes com AR é duas a três vezes maior do que na população em geral, e a expectativa de vida é reduzida em 3 a 10 anos em razão da doença e dos eventos adversos (EA) relacionados ao tratamento (Besada, 2014; Alamanos & Drosos, 2005).

Estima-se uma prevalência da doença entre 0,5% e 1,0% nos países ocidentais (Kvien, 2004). No Brasil, verificou-se prevalência da AR em adultos variando entre 0,2% e 1% nas macrorregiões (Neto *et al.*, 1993). A maior incidência da AR ocorre na faixa etária de 30-50 anos, atingindo principalmente o sexo feminino (2 a 3 vezes em relação ao sexo masculino) (da Mota *et al.*, 2012).

O diagnóstico da AR é estabelecido com base em achados clínicos e exames complementares, e o diagnóstico diferencial deve considerar artrites secundárias a infecções, neoplasias e artrite psoriásica, dentre outras. O objetivo pri-

mário do tratamento da AR é a obtenção da remissão e qualidade de vida dos seus portadores. As opções de tratamento medicamentoso para a AR incluem o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) – sintéticos e biológicos – e imunossuppressores (Ministério da Saúde, 2013).

A administração de MMCD sintético deve ser iniciada no momento do diagnóstico de AR, sendo a primeira etapa de tratamento. O metotrexato (MTX) é o medicamento padrão dessa primeira etapa, devendo ser iniciado tão logo o diagnóstico seja definido, porém, o uso de MTX está relacionado a problemas hepáticos, necessitando da avaliação periódica. Os pacientes que não respondem aos MMCD sintéticos, ou que são incapazes de utilizar estes medicamentos devido a várias condições, como a intolerância, os EAs, e as comorbidades existentes, criam uma necessidade por novas terapias no tratamento da AR. O protocolo clínico de diretrizes terapêuticas (PCDT) do SUS recomenda a utilização dos MMCD sintéticos na primeira etapa de tratamento, seguidos pelos MMCD biológicos, na segunda etapa (Ministério da Saúde, 2013). Portanto, pacientes não responsivos à primeira etapa de tratamento migram para a utilização de um MMCD biológico (segunda etapa), sendo que as opções de tratamento com biológicos inibidores de TNF incluem infliximabe, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol e etanercepte (Tanaka *et al.*, 2014). Desses, atualmente, apenas adalimumabe, certolizumabe pegol e etanercepte têm indicação em bula para tratamento em monoterapia.

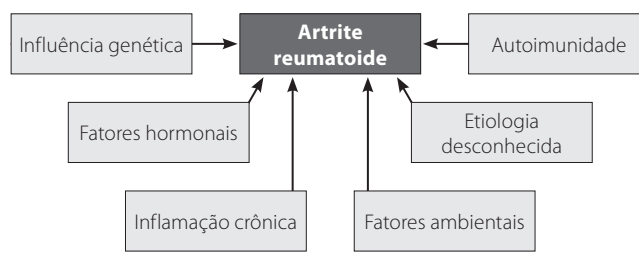


Figura 1. Expressão clínica da artrite reumatoide depende da interação de múltiplos fatores.

O tratamento com tocilizumabe foi introduzido como uma nova abordagem para o tratamento da AR, uma vez que atua na inibição da via da IL-6, uma importante interleucina envolvida na patogênese da doença (Shetty, 2014). Tocilizumabe em monoterapia foi demonstrado como sendo mais eficaz em comparação tanto com MTX, quanto com o adalimumabe em monoterapia. A evidência clínica disponível sugere ainda que tocilizumabe, em monoterapia, tem eficácia comparável ao tocilizumabe utilizado em combinação com MTX (Gabay, 2014).

Contudo, sabendo da eficácia de tocilizumabe, avaliou-se o custo-efetividade do uso de tocilizumabe, em monoterapia, como primeira linha de tratamento biológico (segunda etapa) comparado com adalimumabe (ADA), certolizumabe pegol (CTZ) e etanercepte (ETN) em pacientes com AR moderada a grave.

Métodos

Uso de recursos e custos

Os preços dos medicamentos utilizados na análise para o cálculo do custo de tratamento foram extraídos de compras feitas pelo Ministério da Saúde, publicadas no Diário Oficial da União (DOU), e os custos de exames de acompanhamentos foram obtidos por meio do sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (Ministério da Saúde, 2015). Para se determinar o padrão de uso de recursos no tratamento medicamentoso, utilizaram-se as recomendações do PCDT de AR publicado pelo Ministério da Saúde, bem como a forma de cálculo do custo total de tratamento aplicado pela CONITEC nas últimas avaliações de MMCD biológicos (Ministério da Saúde, 2014; Ministério da Saúde, 2013).

Tipo de estudo e intervenções

O tipo de análise desenvolvida foi a análise de custo-efetividade, considerando a resposta clínica ACR20, ACR50 e ACR70 (20%, 50% e 70% de resposta no critério da American College of Rheumatology, respectivamente) como desfecho clínico. Para o desenvolvimento desse modelo matemático foram elaboradas duas análises, sendo elas a comparação direta de tocilizumabe *versus* adalimumabe e uma análise de comparação indireta comparando tocilizumabe aos outros anti-TNFs com indicação em bula para monoterapia (etanercepte e certolizumabe pegol). Tal análise não foi realizada para os outros anti-TNFs (golimumabe e infliximabe), uma vez que estes apresentam, como indicação de bula, seu uso em combinação com metotrexato apenas, sem a possibilidade de monoterapia.

Tal estratégia foi adotada, dada a existência de um estudo clínico randomizado em que tocilizumabe foi comparado diretamente a adalimumabe em uma população de pacientes

adultos intolerantes ou refratários a MTX (Gabay *et al.*, 2013). Para a comparação com os outros anti-TNFs, uma análise de custo por resposta foi realizada com base nos resultados de uma metanálise de comparação indireta (Stevenson *et al.*, 2013), na qual os anti-TNFs com indicação para monoterapia foram avaliados. Como não existe, até o momento, estudo clínico randomizado que avalie diretamente a eficácia e a segurança de tocilizumabe em relação ao certolizumabe pegol e ao etanercepte, optou-se pelo uso dos resultados desta metanálise de custo por resposta, com posterior avaliação destes em análise de sensibilidade.

Estrutura do modelo

A análise de comparação direta utilizou um modelo de custo-efetividade, no qual os custos incrementais de tratamento, num horizonte de 24 semanas, foram avaliados em relação à eficácia incremental neste mesmo período, sendo o principal desfecho o de remissão da doença (Disease Activity Score 28 – DAS28 menor ou igual a 2,6). Dessa forma, o resultado é uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) que indica o volume de investimento necessário ou economia de recursos apresentada, para que se atinja um caso de remissão por paciente. O modelo seguiu a mesma estratégia adotada pelo estudo econômico publicado por Sarabia *et al.* (Sarabia *et al.*, 2013) e os resultados dos escores foram retirados do estudo ADACTA (Gabay *et al.*, 2013).

Para a comparação indireta, utilizou-se o mesmo desenho estrutural aplicado à comparação direta. Porém, esta análise baseou-se em dados de eficácia obtidos de uma publicação do NICE (Stevenson *et al.*, 2013) que avaliou os diversos tratamentos atualmente disponíveis em AR em muitos cenários, entre eles, numa população com uso prévio de MMCD sintéticos em monoterapia. Para elaboração desta metanálise, os seguintes estudos foram incluídos:

- ADA vs. Placebo: Van de Putte (Van de Putte *et al.*, 2003; Van de Putte *et al.*, 2004).
- ADA vs. TOCILIZUMABE: Gabay, 2013 (Gabay *et al.*, 2013).
- ETN vs. Placebo: Moreland, 1999 (Moreland *et al.*, 1999).
- CZP vs. Placebo: Fleischman, 2009 (Fleischman *et al.*, 2009).

Os custos totais de tratamento em um ano e em 24 semanas, bem como o padrão de uso de recursos, estão apresentados nas Tabelas 1 e 2, para o primeiro ano de tratamento (indução) e para os anos subsequentes (manutenção), respectivamente.

Resultados

Análise de comparação direta

O modelo de custo-efetividade acompanhou os pacientes adultos tratados com tocilizumabe e adalimumabe por um

Tabela 1. Custo de tratamento com medicamentos comparadores – 1º ano de tratamento

	Custo anual de tratamento	Custo de tratamento em 24 semanas
ADA	R\$ 15.832,32	R\$ 7.916,16
ETN	R\$ 17.204,20	R\$ 7.940,40
CZP	R\$ 12.854,80	R\$ 7.345,60
TOCILIZUMABE	R\$ 15.161,16	R\$ 7.580,58

ADA: adalimumabe; ETN: etanercepte; CZP: certolizumabe pegol.

Tabela 2. Custo de tratamento com medicamentos comparadores – Anos subsequentes

	Custo anual de tratamento	Custo de tratamento em 24 semanas
ADA	R\$ 15.832,32	R\$ 7.916,16
ETN	R\$ 17.204,20	R\$ 7.940,40
CZP	R\$ 11.018,40	R\$ 5.509,20
TOCILIZUMABE	R\$ 15.161,16	R\$ 7.580,58

ADA: adalimumabe; ETN: etanercepte; CZP: certolizumabe pegol.

horizonte de tempo de 24 semanas, avaliando a resposta final do período, apresentada na Tabela 3.

O resultado da análise demonstra que, comparado a adalimumabe, o tratamento com tocilizumabe em monoterapia em pacientes intolerantes e/ou contraindicados a MTX traz economia de recursos com ganhos significativos em eficácia. Vale ressaltar que em todos os escores avaliados a diferença foi significativa, demonstrando assim a superioridade de tocilizumabe, em monoterapia, comparado a adalimumabe. Apesar de não haver estudos comparativos entre tocilizumabe e as alternativas terapêuticas, uma hipótese que pode ser levantada, dada a evidência da equivalência terapêutica entre os anti-TNFs em associação ao MTX, é que a superioridade terapêutica apresentada por tocilizumabe em relação ao adalimumabe se estenda aos outros anti-TNFs. Porém, estudos adicionais ainda são necessários para a validação dessa hipótese.

Análise de comparação indireta

Os resultados das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCEI. Os resultados de custo foram separados em indução e manutenção, como demonstrado na Tabela 4.

Com base nos resultados de eficácia apresentados na metanálise, foi possível calcular a eficácia incremental dos comparadores (etanercepte e certolizumabe pegol) em relação ao tocilizumabe, conforme apresentado na Tabela 5.

Tabela 3. Resultado de custo-efetividade incremental (RCEI)

	TCZ	ADA	Incremental	RCEI
Custo total	R\$ 7.613,00	R\$ 7.937,15	-R\$ 324,15	-
Efetividade				
Remissão clínica (DAS28 < 2,6)	39,9%	10,5%	29%	Dominante
Doença de baixa atividade (DAS 28 < 3,2)	51,5%	19,8%	32%	Dominante
ACR 20	65,0%	49,4%	16%	Dominante
ACR 50	47,2%	27,8%	19%	Dominante
ACR 70	32,5%	17,9%	15%	Dominante
Resposta EULAR alta	51,5%	19,8%	32%	Dominante
Resposta EULAR moderada/alta	77,9%	54,9%	23%	Dominante

ADA: adalimumabe; TCZ: tocilizumabe; DAS28: índice de atividade de doença baseado em 28 articulações; EULAR: European League Against Rheumatism; ACR: Colégio Americano de Reumatologia; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 4. Resultados de custo – período de indução (24 semanas)

Indução	Custo Total	Incremental
TCZ	R\$ 7.613,00	-
CZP	R\$ 7.366,59	R\$ 246,41
ETN	R\$ 7.961,39	-R\$ 348,39
Manutenção	Custo total	Incremental
TCZ	R\$ 7.613,00	-
CZP	R\$ 5.530,19	R\$ 2.082,81
ETN	R\$ 7.961,39	-R\$ 348,39

ETN: etanercepte; CZP: certolizumabe pegol; TCZ: tocilizumabe.

Tabela 5. Resultados de eficácia incrementais (24 semanas)

	ACR 20	ACR 50	ACR 70
TOCILIZUMABE versus CZP	17%	16%	11%
TOCILIZUMABE versus ETN	8%	5%	8%

CZP: certolizumabe pegol; ETN: etanercepte; TOCILIZUMABE: tocilizumabe; ACR: Colégio Americano de Reumatologia.

As Tabelas 6 e 7 apresentam a RCEI para as comparações de tocilizumabe com certolizumabe pegol e etanercepte para os três desfechos avaliados (ACR 20, 50 e 70) em relação ao ano de indução (primeiro ano) e manutenção (anos subsequentes), respectivamente.

Os resultados da análise demonstram que, para o cenário-base, tocilizumabe é uma alternativa de tratamento mais eficaz que seus comparadores. Tocilizumabe apresentou um custo incremental superior na comparação com certolizumabe pegol, tanto para o período de indução, quanto de

Tabela 6. RCEI – Primeiro ano de tratamento

	16,167	ACR 50	ACR 70
TOCILIZUMABE versus CZP	R\$ 1.449,46	R\$ 1.540,05	R\$ 2.240,07
TOCILIZUMABE versus ETN	Dominante	Dominante	Dominante

CZP: certolizumabe pegol; ETN: etanercepte; TCZ: tocilizumabe; ACR: Colégio Americano de Reumatologia; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 7. RCEI – Anos subsequentes

	ACR 20	ACR 50	ACR 70
TOCILIZUMABE versus CZP	R\$ 12.251,81	R\$ 13.017,55	R\$ 18.934,62
TOCILIZUMABE versus ETN	Dominante	Dominante	Dominante

CZP: certolizumabe pegol; ETN: etanercepte; TCZ: tocilizumabe.

manutenção, resultando numa RCEI que pode variar entre R\$ 1.449,46 e R\$ 18.934,62, de acordo com o período terapêutico (indução ou manutenção) e o tipo de resposta selecionado. Apesar de não haver um limite de disposição a pagar predefinido e de o limiar baseado no PIB *per capita* nacional aplicar-se somente a desfechos medidos em relação à qualidade de vida, é importante mencionar que os resultados obtidos na comparação entre tocilizumabe e certolizumabe pegol permanecem abaixo do limite hipotético de três vezes o PIB *per capita* nacional, equivalente a aproximadamente R\$ 82 mil. Já em relação à comparação de tocilizumabe com etanercepte, tocilizumabe mostrou-se capaz de proporcionar economia de recursos com ganhos em eficácia, em relação a todos os desfechos avaliados, sendo assim uma opção terapêutica dominante em relação ao etanercepte.

Análise de sensibilidade probabilística

Uma análise probabilística, baseada no método de *bootstrap*, foi realizada com o objetivo de se determinar a probabilidade de tocilizumabe ser uma alternativa terapêutica superior a seus comparadores. O método baseia-se nos resultados ACR, seus respectivos intervalos de confiança e em uma distribuição de probabilidade adequada (Beta). A cada iteração um valor é sorteado para cada comparador, de acordo com sua respectiva distribuição de probabilidade, e, ao final da simulação, é calculada a probabilidade de uma intervenção ser superior à outra conforme os valores simulados.

Um valor aleatório foi gerado com base numa distribuição beta para cada um dos comparadores e, a partir de um total de 1.000 iterações, pode-se calcular a probabilidade de tocilizumabe ser uma alternativa mais eficaz que certolizumabe pegol e etanercepte.

Os resultados desta análise estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Resultados da análise probabilística

Probabilidade de TOCILIZUMABE ser superior a	ACR 20 (IC 95%)	ACR 50 (IC 95%)	ACR 70 (IC 95%)
CZP	84,6% [82%; 87%]	77,3% [75%; 80%]	68,9% [66%; 72%]
ETN	66,2% [63%; 69%]	59,3% [56%; 62%]	62,2% [59%; 65%]

TOCILIZUMABE: tocilizumabe; ETN: etanercepte; CZP: certolizumabe pegol; ACR: Colégio Americano de Reumatologia.

Os resultados da análise probabilística apontam que tocilizumabe é uma alternativa amplamente superior a certolizumabe pegol, com uma probabilidade de superioridade que varia entre 69% e 85% (ACR 70 e 20, respectivamente). Já a comparação com etanercepte apresenta resultados que variam entre 59% e 66% (ACR 50 e 20, respectivamente), sendo ainda uma alternativa terapêutica mais econômica.

Discussão

Com os avanços no tratamento da AR, produtos biológicos visando diferentes citocinas pró-inflamatórias podem oferecer novas opções terapêuticas em pacientes contraindicados ou que falharam a tratamentos anteriores com MMCD sintéticos. Entretanto, o MTX, utilizado frequentemente em combinação com produtos biológicos, possui eventos adversos consideráveis. Quando considerada a monoterapia com MMCD biológicos, anti-TNFs mostram uma baixa eficácia ao serem comparados com o uso em combinação com MTX. Tocilizumabe, em monoterapia, foi demonstrado como tendo eficácia comparável ao tocilizumabe utilizado em combinação com MTX.

Do ponto de vista clínico, o estudo ADACTA de comparação direta (Gabay *et al.*, 2013) mostrou que o tratamento com tocilizumabe, em monoterapia, foi superior à monoterapia com adalimumabe para a redução dos sinais e sintomas da AR em pacientes para os quais o MTX foi considerado inadequado. Na análise de comparação indireta de Orme *et al.* (Orme *et al.*, 2012), tocilizumabe foi a estratégia com maior *odds ratio* (OR) em comparação ao placebo, nos modelos de efeitos fixos e efeitos aleatórios. Ainda, na comparação indireta realizada, a OR para etanercepte, em monoterapia, *versus* tocilizumabe, em monoterapia, indicou uma melhora maior nos desfechos ACR20/50/70 para tocilizumabe. Jansen *et al.*, (Jansen *et al.*, 2014) verificaram que tocilizumabe, em monoterapia, gerou melhores resultados nos desfechos relatados pelo paciente avaliados em comparação à monoterapia com anti-TNFs. Além disso, os resultados foram comparáveis entre o tratamento com e sem MTX, o que não ocorreu com os anti-TNFs.

Os resultados da análise econômica foram favoráveis ao tratamento com tocilizumabe quando comparado aos anti-TNFs com indicação em monoterapia. A análise, que foi dividida em uma comparação direta *versus* adalimumabe, baseada nos resultados do estudo ADACTA, e uma comparação indireta *versus* os outros anti-TNFs com indicação em monoterapia (certolizumabe pegol e etanercepte), demonstrou a capacidade de tocilizumabe em reduzir custos com ganhos significativos em eficácia, em relação à comparação direta com adalimumabe, e na comparação indireta com etanercepte. Já na comparação indireta *versus* certolizumabe pegol, tocilizumabe apresentou custo superior. Em ambas as comparações, tocilizumabe se mostrou mais eficaz que seus comparadores. Apesar de a comparação indireta não mostrar ganhos estatisticamente significativos, os resultados de eficácia foram trabalhados em análise de sensibilidade, na qual tocilizumabe apresentou probabilidade de ser mais eficaz variando entre 62% e 66% para etanercepte, e 69% e 85% para certolizumabe pegol, de acordo com a resposta ACR. Dessa forma, apesar de não haver diferenças estatisticamente significantes, há uma alta probabilidade de o tratamento com tocilizumabe se apresentar de maneira mais eficaz, quando aplicado em mundo real. Destaca-se que, apesar de não haver estudos comparativos entre tocilizumabe e as demais alternativas terapêuticas, dada a evidência da equivalência terapêutica entre os anti-TNF em associação ao MTX, a hipótese de que a superioridade terapêutica apresentada por tocilizumabe em relação ao adalimumabe se estenda aos outros anti-TNF pode ser levantada, visto que se trata de uma mesma classe terapêutica. Porém, estudos adicionais ainda são necessários para a validação dessa hipótese.

Ainda vale ressaltar que tocilizumabe possui duas apresentações, sendo elas a intravenosa (IV) e a subcutânea (SC). O estudo realizado por Burmester *et al.* (Burmester *et al.*, 2014; Burmester *et al.*, 2015) evidenciou que a apresentação de tocilizumabe SC 162 mg semanalmente demonstrou eficácia comparável à formulação IV, com perfil de segurança consistente com o perfil conhecido e bem estabelecido de tocilizumabe IV. Além disso, a eficácia e a segurança da formulação SC foi mantida e comparável ao tocilizumabe IV em longo prazo (Burmester *et al.*, 2015). Dessa forma, acredita-se que a monoterapia com tocilizumabe vem melhorar a terapêutica da AR, além de disponibilizar mais de uma apresentação, SC e IV, para a decisão compartilhada entre médico e paciente.

Conclusão

A presente análise conclui que a monoterapia com tocilizumabe possui benefícios clínicos e econômicos no tratamento da AR, em pacientes que são intolerantes à terapia com MMCD sintéticos, seja por evento adverso ou por presença

de comorbidades. Tocilizumabe oferece alternativas aos sistemas de saúde para otimizar a alocação de recursos, o que leva à sustentabilidade do sistema.

Referências bibliográficas

- Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005;4(3):130-6.
- Besada E. Potential patient benefit of a subcutaneous formulation of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis: a critical review. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:1051-9.
- Burmester G, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid art. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):69-74.
- Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, et al. Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 97 (SUMMACTA). *Ann Rheum Dis.* 2015;1-7.
- da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LLR, Bertolo MB, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2012 para o tratamento de artrite reumatoide. *Rev Bras Reum.* 2012;52(2):152-74.
- Evans TI, Han J, Singh R, Moxley G. The genotypic distribution of shared-epitope DRB1 alleles suggests a recessive mode of inheritance of the rheumatoid arthritis disease-susceptibility gene. *Arthritis Rheum.* 1995;38(12):1754-61.
- Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):805-11.
- Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;318(9877):1541-50.
- Gabay C, Hasler P, Kyburz D, So A, Villiger P, von Kempis J, et al. Biological agents in monotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13950.
- Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs – a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12(1):102.
- Kvien T. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(2 Suppl 1):1-12.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 66, de 1º de novembro de 2006. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para artrite reumatoide. 2006. p. 21.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) – Artrite Reumatoide. 2013. p. 1-51.
- Ministério de Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Tocilizumabe para o tratamento da artrite reumatoide – 1ª linha de tratamento com biológicos após falha a MMCDs sintéticos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. p. 1-21.

- Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (Datasus). Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. 2015 [citado 2015 fev. 6]. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br>>.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):478-86.
- Neto JFM, Gonçalves HT, Langen LFD, Cunha MDL, Radominski S, Oliveira SM, et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatoide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reum*. 1993;33(5):169-73.
- O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2591-602.
- Orme ME, MacGilchrist KS, Mitchell S, Spurdin D, Bird A. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: Analysis of American college of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. *Biol Targets Ther*. 2012;6:429-64.
- Sarabia F, Blanco F, Gracia J, García J. Evaluación económica de la monoterapia con tocilizumab frente a adalimumab en artritis reumatoide. *Rev Esp Salud Pública*. 2013;87:343-50.
- Shetty A, Hanson R, Korsten P, Shawagfeh M, Arami S, Volkov S, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. *Drug Des Devel Ther*. 2014;28(8):349-64.
- Silman AJ, Newman J, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis. Results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum*. 1996;39(5):732-5.
- Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2002;4(Suppl 3):S265-72.
- Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370(9602):1861-74.
- Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(35):1-610.
- Tanaka T, Hishitani Y, Ogata A. Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors. *Biol Targets Ther*. 2014;8:141-53.
- van de Putte LBA, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, van Riel PLCM, et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1168-77.
- van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell A, van Riel PLCM, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(5):508-16.

Avaliação de custo-efetividade da vacina pneumocócica conjugada 13-valente comparada à vacina pneumocócica polissacarídica e não vacinação no Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro

Cost-effectiveness evaluation of pneumococcal conjugate vaccine 13-valent compared to the polysaccharide pneumococcal vaccine and non-vaccination in the Brazilian Supplementary Health System

Rodrigo Fernandes Alexandre¹, Cristina Nunes Ferreira², Haline Bianca Squiassi¹, Carlos Felipe Salgado Santana¹, Rodrigo J. Sini de Almeida¹, Lessandra Michelim³

DOI: 10.21115/JBES.v8.n3.p192-196

Palavras-chave:

Streptococcus pneumoniae, vacinação, imunização, avaliação em saúde, infecções pneumocócicas, vacinas pneumocócicas

Keywords:

Streptococcus pneumoniae, vaccination, immunization, health evaluation, pneumococcal infections, pneumococcal vaccines

RESUMO

Objetivo: As doenças causadas pela bactéria *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) são importantes causas de morbimortalidade no mundo, principalmente em indivíduos nos extremos de idade. O objetivo deste estudo foi avaliar os benefícios e custos incrementais associados à vacina pneumocócica conjugada 13-valente PCV13 (Prevenar[®] 13), comparada à não utilização de vacina e à utilização de vacina pneumocócica polissacarídica PPSV23 no Sistema de Saúde Suplementar, por meio de uma análise de custo-efetividade. **Métodos:** Foi realizado um estudo de custo-efetividade utilizando um modelo de Markov que englobou os estados de saúde saudável, doença pneumocócica e morte. Neste estudo foram incluídos dados clínicos de pacientes com doença pneumocócica (bacteremia, meningite, internações por pneumonia e pneumonias ambulatoriais), custos médicos diretos e indiretos, considerando um horizonte de tempo de três anos, com ciclos anuais e uma coorte hipotética de pacientes com 50 anos ou mais. Análises de sensibilidade univariada e probabilística também foram realizadas. **Resultados:** A utilização da vacina PCV13 se mostrou dominante em relação às demais estratégias nos pacientes com risco baixo, moderado e alto. A análise de sensibilidade probabilística indica que a chance de PCV13 ser a estratégia mais custo-efetiva é de 90%, quando um limiar de R\$ 12.000 para cada ano de vida ganho é definido. **Conclusões:** Foi possível observar que a utilização da vacina PCV13 para a prevenção de doenças pneumocócicas em adultos com 50 anos ou mais, considerando o desfecho clínico “anos de vida salvos”, pode ser a estratégia mais eficiente quando comparada à não vacinação ou à utilização da vacina PPSV23.

ABSTRACT

Objective: Diseases caused by the bacteria *Streptococcus pneumoniae* are important sources of morbidity and mortality around the world, specially in regard to elderly people. We sought to assess costs and benefits inherent to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13, Prevenar[®] 13) compared to pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) and the policy of does providing

Recebido em: 27/09/2016. Aprovado para publicação em: 14/12/2016

1. Laboratório Pfizer, São Paulo, SP, Brasil.

2. Faculdade de Medicina Preventiva – USP, São Paulo, SP, Brasil

3. Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Este estudo foi executado na Pfizer.

Financiamento: Este estudo foi financiado pela Pfizer.

Conflitos de interesse: Rodrigo Fernandes Alexandre, Haline Bianca Squiassi, Carlos Felipe Salgado Santana e Rodrigo J. Sini de Almeida são colaboradores da Pfizer. Cristina Nunes Ferreira foi colaboradora da Pfizer no momento do desenvolvimento deste manuscrito. Lessandra Michelim é funcionária da Universidade de Caxias do Sul (UCS) e não recebeu apoio financeiro para a participação no desenvolvimento deste manuscrito.

Autor correspondente: Rodrigo Fernandes Alexandre. Rua Alexandre Dumas, 1860, Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04717-904. Telefone: +55 (11) 5185-8599. E-mail: rodrigo.alexandre@pfizer.com

vaccine in the perspective of Brazilian Private Health System. **Methods:** A cost-effectiveness analysis model was performed by means of a Markov modelling which comprised the health states healthy, pneumococcal disease and death. In this study were included clinical data of patients with pneumococcal disease (bacteremia, meningitis, hospitalization due to pneumonia and community acquired pneumonia) and direct and indirect medical costs. A three year time horizon and an annual cycle were set. The hypothetic cohort corresponds to patients aging 50 years or more. One-way and probabilistic sensitivity analyses were performed. **Results:** PCV13 is dominant over PPSV23 and non-vaccination policy in low- moderate- and high-risk patients. Probabilistic analysis shows that PCV13 has a probability of being 90% more cost-effective when a threshold of BRL 12.000 is defined for each incremental life-year gained. **Conclusions:** Considering the outcome life-years gained PCV13 is the strategy that most promote value for money in patients aging 50 years or more, in the Brazilian Private Health System.

Introdução

Doenças pneumocócicas correspondem a um grupo de doenças causadas pela bactéria *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), tais como pneumonia, septicemia, meningite, otite média aguda e sinusite (Bahia *et al.*, 2013). Essas doenças estão relacionadas a uma importante causa de morbimortalidade e forte impacto econômico para os sistemas de saúde e para a sociedade (Bahia *et al.*, 2013).

Estima-se que, no mundo, 1,6 milhão de casos fatais de infecções pelo pneumococo ocorram anualmente (WHO – World Health Organization, 2008). Na América Latina, o *S. pneumoniae* é o patógeno mais comum envolvido na pneumonia adquirida na comunidade, sendo responsável por 35% dos casos (Isturiz *et al.*, 2010). A doença pneumocócica invasiva acomete principalmente crianças menores de 5 anos, idosos e indivíduos que se encontram em alguns grupos de risco (por exemplo, infectados pelo vírus da imunodeficiência humana – HIV) (Mattei *et al.*, 2008).

Atualmente, existem dois tipos de vacinas antipneumocócicas disponíveis no mercado: a vacina polissacarídica (Pneumocócica 23-valente, PPSV23) e as vacinas conjugadas [pneumocócica 10-valente (Synflorix®) e pneumocócica 13-valente (Prevenar® 13 ou PCV13)]. No entanto, apenas as vacinas PPSV23 e PCV13 são indicadas para a utilização em adultos com idade igual ou superior a 50 anos (GlaxoSmith-Kline Brasil Ltda.; Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.; Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.).

A vacina PPSV23 é indicada para a prevenção de doença pneumocócica causada pelo *S. pneumoniae* dos sorotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F (Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.), enquanto a PCV13 é indicada para a prevenção de doença pneumocócica causada pelo *S. pneumoniae* dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F (Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda.). O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza a vacina pneumocócica 10-valente para crianças me-

nores de 1 ano de idade, podendo ser administrada até os 4 anos, e a vacina pneumocócica 23-valente para idosos de 60 anos ou mais, que apresentam doenças graves ou, então, aos que residem em instituições de longa permanência (Neto *et al.*, 2011), mediante solicitação médica.

Smith *et al.* (Smith *et al.*, 2012) estimaram a relação de custo-efetividade da vacina PCV13 comparada com PPSV23, em adultos com 50 anos ou mais, nos Estados Unidos. O estudo identificou que a vacinação com PCV13 foi favorável quando comparada à PPSV23, exceto quando na análise de sensibilidade foi assumida baixa efetividade de PCV13 contra pneumonia pneumocócica não bacterêmica ou quando maiores efeitos indiretos da vacinação na infância foram modelados (Smith *et al.*, 2012). Dirmesropian *et al.* (Dirmesropian *et al.*, 2015) conduziram uma revisão de avaliações econômicas e identificaram que, em 9 de 10 estudos encontrados, a vacina PCV13 foi custo-efetiva comparada à PPSV23 quando utilizada em adultos e/ou idosos.

Assim, o presente estudo teve o objetivo de avaliar os benefícios e os custos incrementais associados à vacina PCV13 (Prevenar® 13) em comparação à utilização da vacina PPSV23 e a não vacinação, sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) brasileiro.

Métodos

O estudo foi realizado sob a perspectiva do SSS como fonte pagadora, em que foi aplicada uma taxa de desconto para custos e benefícios de 5%.

Os desfechos econômicos considerados foram os custos diretos médicos e os custos indiretos (absenteísmo). O desfecho clínico considerado foi “Anos de Vida Salvos”.

Dados de custo

Os dados de custo das vacinas foram obtidos da Lista de Preços de Medicamentos CMED publicada em agosto de 2016 (CMED, 2016). Os custos com hospitalizações e procedimen-

tos para o tratamento de pacientes com doenças pneumocócicas (bacteremia, meningite e pneumonia) foram adaptados do estudo de Manfrin *et al.* (2014) (Manfrin *et al.*, 2014) (Tabela 1).

Dados epidemiológicos e clínicos

A incidência de doenças pneumocócicas (por 100.000 habitantes) foi obtida a partir de análises de dados extraídos do banco de dados do Datasus (Datusus – Departamento de Informática do SUS), considerando informações anuais de pacientes tratados com bacteremia, meningite e pneumonia, de acordo com a faixa etária (Tabela 2). Os dados de mortalidade anual geral foram obtidos da Tábua de Mortalidade (2012) publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), de onde foram extraídos dados anuais de mortalidade por bacteremia, meningite e pneumonia, segmentados por faixa etária, que proporcionaram os dados sobre a taxa de mortalidade por faixa etária de pacientes acometidos por essas doenças (IBGE/Diretoria de Pesquisas/Coordenação de Contas Nacionais, 2016). Dados da efetividade das estratégias de imunização consideradas foram obtidos por meio dos estudos de Lazarus *et al.*, 2011 e Bonten *et al.*, 2015 (Bonten *et al.*, 2015; Lazarus *et al.*, 2011).

Estrutura do modelo

Para a análise de custo-efetividade, foi utilizado um modelo de estado de transição ou, modelo de Markov, que acompanhou os pacientes a partir do estado saudável até o final da vida, demonstrando transições por diferentes estados de saúde [saudável, doença pneumocócica (bacteremia, meningite e pneumonia) e morte]. O modelo considerou ciclos

Tabela 2. Incidência de doenças pneumocócicas (casos em 100.000 pessoas), segundo a faixa etária

Faixa etária (anos)	Bacteremia (/ 100.000 pessoas)	Meningite (/ 100.000 pessoas)	Pneumonia (/ 100.000 pessoas)
50-64	25	0,81	281
65-74	53	0,69	727
75-84	98	0,55	1.733
85-99	150	0,4	3.349

Fonte: Datusus (Datusus – Departamento de Informática do SUS).

anuais (Figura 1) em um horizonte de tempo de três anos, examinando as estratégias de vacinação antipneumocócica (ausência de vacinação, vacinar com PCV13 ou PPSV23) na população com idade igual ou superior a 50 anos, que variou entre os seguintes grupos: (a) apenas pessoas imunocompetentes sem condição crônica (risco baixo), (b) apenas pessoas imunocompetentes com ≥ 1 condições médicas crônicas (risco moderado), (c) apenas pessoas imunocomprometidas com ou sem condições médicas crônicas (alto risco), com PCV13. Não foram considerados neste modelo efeitos indiretos da vacinação antipneumocócica na fase infantil.

Análises de sensibilidade

Na análise de sensibilidade univariada todos os parâmetros do modelo foram alterados em $\pm 50\%$ do seu valor no caso base. Em relação à análise de sensibilidade probabilística, realizaram-se mil interações e os componentes de custo foram representados por curva Gama, enquanto para os parâmetros de probabilidade assumiu-se distribuição beta.

Tabela 1. Custo e dados de efetividade: PPSV23 versus PCV13

Vacinas	Custo unitário	Fonte
PPSV23	R\$ 43,64	Lista CMED 08/2016 (PF 18%) (CMED 2016)
PCV13	R\$ 155,35	Lista CMED 08/2016 (PF 18%) (CMED 2016)
Custos diretos de DP em pacientes com ≥ 50 anos	Custo do tratamento	Fonte
Pneumonia hospitalar	R\$ 18.800,00	Adaptada de Manfrin <i>et al.</i> , 2014 (Manfrin <i>et al.</i> , 2014)
Pneumonia ambulatorial	R\$ 173,00	Adaptada de Manfrin <i>et al.</i> , 2014 (Manfrin <i>et al.</i> , 2014)
Meningite	R\$ 25.362,00	Adaptada de Manfrin <i>et al.</i> , 2014 (Manfrin <i>et al.</i> , 2014)
Bacteremia	R\$ 16.262,00	Adaptada de Manfrin <i>et al.</i> , 2014 (Manfrin <i>et al.</i> , 2014)
Custos indiretos (absenteísmo)	Custo diário	Fonte
Absenteísmo	R\$ 254,00	IBGE
Dados de efetividade	PPSV23	PCV13
Doença pneumocócica invasiva	68,1% (Lazarus <i>et al.</i> , 2011)	75,0% (Bonten <i>et al.</i> , 2015)
Doença pneumocócica não invasiva	Inconclusivo	45,0% (Bonten <i>et al.</i> , 2015)

DP: doença pneumocócica; PCV13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente; PPSV23: vacina pneumocócica polissacarídica.

Fonte: dados de efetividade: Lazarus *et al.* (Lazarus *et al.*, 2011), Bonten *et al.* (Bonten *et al.*, 2015).

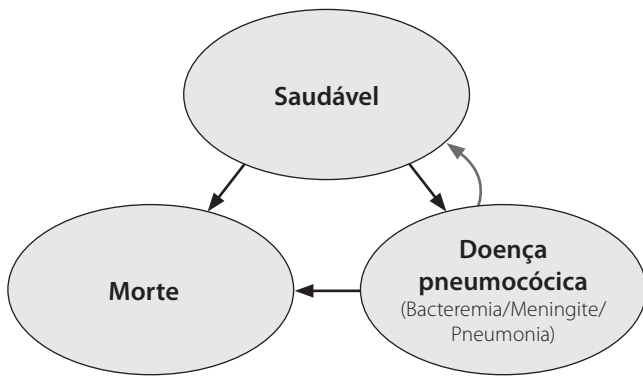


Figura 1. Ilustração dos estados de transição do modelo de Markov com as transições entre saudável, doença pneumocócica e morte.

Resultados

Análises de custo-efetividade

Os resultados da análise de custo-efetividade encontram-se demonstrados na Tabela 3, segundo a relação custo-efetividade incremental (RCEI).

Foi possível observar que a estratégia de vacinação com PCV13 se mostrou dominante, ou seja, *cost-saving* (mais barato e mais eficaz) em relação à estratégia de não vacinar ou de utilizar a PPSV23 nas populações de baixo, moderado e alto risco, sob a perspectiva do SSS (Tabela 3).

Na comparação entre PCV13 vs. PPSV23 ou vs. não vacinar, considerando os desfechos de custos médico ou médico + indiretos, a vacinação de pacientes com PCV13

promove uma economia de recursos de R\$ 39,88 a R\$ 256,87 em pacientes de baixo risco; de R\$ 49,41 a R\$ 300,84 em pacientes de moderado risco e de R\$ 572,55 a R\$ 1.235,76 em pacientes de alto risco (Tabela 3). A análise de sensibilidade univariada apontou as taxas de incidência e o custo das vacinas como as variáveis mais críticas ao modelo. No entanto, dentro do limite estipulado de $\pm 50\%$ do valor médio, a interpretação do caso base não se alterou e, nos cenários em que PCV13 foi dominante, essa tecnologia permaneceu dominante.

Ao considerar a incerteza de todos os parâmetros do modelo matemático simultaneamente e, respeitando as distribuições estatísticas atribuídas, foi possível observar que a vacina PCV13 possui aproximadamente 75% de chance de ser a estratégia mais eficiente quando se trabalha com uma disposição a pagar de R\$ 73.000 para cada ano de vida salvo (incremental), englobando todos os pacientes independentemente do fator de risco e também do comparador. Para as populações de risco moderado e risco alto, a vacina PCV13 aparece com 90% de chance de ser a estratégia mais custo-efetiva quando a disposição a pagar para cada ano de vida incremental é da ordem de R\$ 12.000, independentemente do comparador.

Discussão

Na presente avaliação econômica, a vacina PCV13 foi testada *versus* PPSV23 e não vacinação, em pacientes com riscos baixo, moderado ou alto para doença pneumocócica, sob a perspectiva do SSS brasileiro.

Tabela 3. Impacto da doença, relação custo-efetividade incremental segundo risco (baixo, moderado ou alto) e comparação (PCV13 x PPSV23 ou PCV13 x não vacinar), no Sistema de Saúde Suplementar

Parâmetros	Risco baixo	Risco moderado	Risco alto
Impacto da doença			
Nº de hospitalizações devido à DP invasiva/pneumonias	1.475	1.539	2.888
Nº de hospitalizações evitadas	43	45	51
Diminuição (%)	0,03	0,03	0,02
No. de mortes evitadas	4	4	58
RCEI comparação PCV13 vs. PPSV23			
Custos diretos evitados por paciente (R\$)	- 41,14	- 49,41	- 653,08
Custos diretos + indiretos evitados por paciente (R\$)	- 211,26	- 237,72	- 1.369,13
RCEI	Dominante	Dominante	Dominante
RCEI comparação PCV13 vs. Não vacinar			
Custos diretos evitados por paciente (R\$)	- 39,88	- 60,66	- 572,55
Custos diretos + indiretos evitados por paciente (R\$)	- 256,87	- 300,84	- 1.235,76
RCEI	Dominante	Dominante	Dominante

Nº: número; DP: doença pneumocócica; RCEI: relação custo-efetividade incremental; PCV13: vacina pneumocócica conjugada 13-valente; PPSV23: vacina pneumocócica polissacarídica.

A definição de uma disposição a pagar é fundamental para garantir a sustentabilidade de sistemas de saúde por meio do aumento da eficiência da assistência à saúde. Entretanto, a inexistência de um limiar no Brasil para qualquer desfecho, seja ele clínico ou humanístico, não impede na maioria dos casos inferir sobre resultados de análise de custo-efetividade e identificar a tecnologia mais custo-efetiva dentro do cenário em que se está estudando.

Os dados de vida real obtidos são os parâmetros mais críticos do modelo, sendo capazes de alterar as RCEIs para cada uma das estratégias de vacinação estudadas nas diferentes populações com idade igual ou superior a 50 anos. Ainda que seja esperada uma elevada variância nas médias identificadas, os autores consideram que o valor real esteja contemplado na análise univariada ($\pm 50\%$) realizada e, portanto, incapaz de alterar a interpretação dos resultados. Os custos das vacinas também são outros parâmetros que alteram largamente as RCEIs. Para variáveis dessa natureza, as implicações para a tomada de decisão são menores, haja vista sua natureza, e que o tomador de decisão conhecerá o valor exato da unidade das vacinas previamente a qualquer decisão. No caso base, os preços das vacinas PCV13 e PPSV23 são R\$ 155,35 e R\$ 43,64, respectivamente.

A avaliação do grau de incerteza dos parâmetros desse modelo e seu impacto no resultado final mostram que, para uma disposição a pagar com valor superior a R\$ 12.000, há elevada chance (superior a 90%) da PCV13 ser a estratégia mais eficiente para pacientes com moderado a alto risco de doença pneumocócica. Em um ponto de vista mais pragmático, políticas de vacinação envolvendo PCV13 em detrimento de PPSV23 para indivíduos com risco alto para doença pneumocócica levam à economia de recursos financeiros, oportunidade essa corroborada pelas análises de sensibilidade do presente estudo. O raciocínio é semelhante quando se trata de pacientes com risco moderado, em que há economia em todos os cenários avaliados.

Estudos desenvolvidos na Holanda (Mangen *et al.*, 2015) e na Espanha (Rodríguez González-Moro *et al.*, 2016) mostraram eficiência de PCV13 *versus* a política vigente de vacinação naqueles países para diversos subgrupos populacionais, incluindo aqueles com doença pulmonar obstrutiva crônica (Rodríguez González-Moro *et al.*, 2016).

Conclusões

O uso de PCV13 (Prevenar® 13) para a prevenção de doença pneumocócica invasiva em adultos com mais de 50 anos, no SSS brasileiro, foi mais efetivo considerando desfecho clínico “anos de vida ganhos” e mais eficiente do que não vacinar ou utilizar PPSV23. Em pacientes de baixo, moderado e alto risco, PCV13 gera economia de recursos financeiros em comparação à PPSV23 ou não vacinar.

Referências bibliográficas

- Bahia L, Toscano CM, Takemoto MLS, Araujo DV. Systematic review of pneumococcal disease costs and productivity loss studies in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 3:C33-44.
- Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide Conjugate Vaccine against Pneumococcal Pneumonia in Adults. *N Engl J Med* 2015; 372:1114-25.
- CMED. Lista de preços de medicamentos: preço fábrica e preço máximo de venda ao governo. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Secretaria executiva; 2016.
- Datasus – Departamento de Informática do SUS. Informações de saúde (TABNET) [Internet]. [cited 2015 Jan 1]. Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude/tabnet>>.
- Dirmesropian S, Wood JG, MacIntyre CR, Newall AT. A review of economic evaluations of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults and the elderly. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(4):818-25.
- GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada). p. 8.
- IBGE/Diretoria de Pesquisas/Coordenação de Contas Nacionais. Brasil em síntese: contas nacionais – PIB – per capita. [Internet]. 2016 [cited 2016 Jun 1]. Disponível em: <<http://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita>>.
- Isturiz RE, Luna CM, Ramirez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int J Infect Dis*. 2010;14(10):e852-6.
- Lazarus R, Clutterbuck E, Yu L-M, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. *Clin Infect Dis*. 2011;52(6):736-42.
- Manfrin DF, Ferreira CN, Santana CFS, Paloni EDMP, Campi FDS, Gea Y, et al. Economic Burden of Hospitalized Pneumonia from a Private Health Care System Perspective in Brazil. *Value Health*. 2014;17(7):A592.
- Mangen M-JJ, Rozenbaum MH, Huijts SM, van Werkhoven CH, Postma DF, Atwood M, et al. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1407-16.
- Mattei SM, Falleiros-Carvalho LH, Cavalcante NJF. Doença pneumocócica invasiva em crianças e adolescentes soropositivos para HIV. *J Pediatr (Rio. J)*. 2008;84(3):276-80.
- Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda. Vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica). p. 0-4.
- Neto JT, de Araujo GTB, Gagliardi A, Pinho A, Durand L, Fonseca M. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal polysaccharide vaccination from age 60 in São Paulo State, Brazil. *Hum Vaccin*. 2011;7(10):1037-47.
- Rodríguez González-Moro JM, Menéndez R, Campins M, Lwoff N, Oyagüez I, Echave M, et al. Cost Effectiveness of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination Program in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Aged 50+ Years in Spain. *Clin Drug Investig*. 2016;36(1):41-53.
- Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Raymund M, Nuorti JP, Zimmerman RK. Cost-effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA*. 2012;307(8):804-12.
- WHO – World Health Organization. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire. 374 Wkly. *Epidemiol Rec*. 2008;42(42):373-84.
- Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda. Vacina pneumocócica 13-valente (conjugada). p. 0-10.

Hospitalization of schizophrenic patients in the public health system of Minas Gerais, Brazil

Hospitalização de pacientes esquizofrênicos no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil

Laíse Sofia de Macedo Rodrigues¹, André Soares Santos¹, Augusto Afonso Guerra Júnior¹, Márcia Mascarenhas Alemão², Helian Nunes de Oliveira³, Edna Afonso Reis⁴, Carlos Eduardo Leal Vidal^{5,6}, Cristina Mariano Ruas Brandão¹

DOI: 10.21115/JBES.v8.n3.p197-203

Keywords:

schizophrenia, economics, hospital, health economics, length of stay, costs and cost analysis

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was to describe the socio-demographic and clinical variables, identify the determinants of length of stay and estimate the cost of inpatient treatment of schizophrenia in Minas Gerais, Brazil. **Methods:** A non-concurrent cohort was conducted in three psychiatric hospitals of Minas Gerais, Brazil. The data was collected from patients' records *in loco*. The association between dependent and independent variables was evaluated via linear regression. The costs were calculated through an absorption costing method. **Results:** 1,928 patients that met the inclusion criteria were identified. Most patients were male, had no life partner, studied no more than the middle school, had no occupation and lived in the city of hospital assistance. Haloperidol was the most prescribed antipsychotic drug. Risperidone was the most used second-generation antipsychotic, followed by olanzapine. Average length of stay was 30.3 days (SD = 37.5 days) and the median was 20 days. Female patients, living in cities other than the hospital's, with involuntary or mandatory hospitalizations and in use of a second-generation antipsychotic (SGA) and a first-generation antipsychotic (FGA) were associated to a longer length of stay. Average cost of hospitalization was R\$ 11,713.07 (US\$ 5,300.03) *per* hospitalization. Our results were corroborated by literature data. **Conclusion:** We found that most schizophrenic inpatients were male, single, had a low educational level and no occupational activity. The longer length of stay was associated to the socio-demographic and clinical variables, sex, place of residence, willingness to hospitalization of the patient and antipsychotic use.

Received on: 04/09/2016. Approved for publication on: 08/12/2016

1. Department of Social Pharmacy, College of Pharmacy, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil.

2. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), Belo Horizonte, MG, Brazil.

3. Department of Public Health, College of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil.

4. Department of Statistics, Exact Sciences Institute, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil.

5. Department of Psychiatry, Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME), Barbacena, MG, Brazil.

6. Barbacena Psychiatric Hospital Centre, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), Barbacena, MG, Brazil.

This study was funded by the Brazilian research promoting organizations Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). No pharmaceutical industries contributed with resources for this study. The authors declare to have no conflicts of interest that could influence the results of this study. This study was approved by the ethics committee of Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) under CAAE protocol: 01934812.8.0000.5119.

Ethics statement: This study was approved by the ethics committee of Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) under CAAE protocol: 01934812.8.0000.5119.

Conflicts of interest: The authors declare to have no conflicts of interest that could influence the results of this study.

Corresponding author: Cristina Mariano Ruas Brandão. E-mail. crisruasbrandao@gmail.com

This study was presented in the Fórum Brasileiro de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia, from July 26th to 29th, 2016 in Salvador, Brazil. It is original and is not under consideration for publication in any other journal. All the authors have collaborated with the final text of the manuscript.

Palavras-chave:

esquizofrenia, economia hospitalar, economia da saúde, tempo de internação, custos e análise de custos

RESUMO

Objetivos: O objetivo deste estudo foi descrever as características sociodemográficas e clínicas, identificar os determinantes do tempo de permanência hospitalar e estimar o custo do tratamento hospitalar de pacientes com esquizofrenia em Minas Gerais, Brasil. **Métodos:** Uma coorte não concorrente foi conduzida em três instituições psiquiátricas de Minas Gerais, Brasil. Dados foram coletados dos prontuários dos pacientes *in loco*. A associação entre variáveis dependentes e independentes foi avaliada por meio de regressão linear. Os custos foram calculados por um método de Custeio de Absorção. **Resultados:** 1.928 pacientes foram incluídos no estudo. A maior parte deles era do sexo masculino, não tinha companheiro de vida, estudou até o ensino fundamental, não tinha ocupação e vivia na cidade em que receberam atenção hospitalar. Haloperidol foi o antipsicótico mais prescrito. Risperidona foi o antipsicótico atípico mais utilizado, seguido pela olanzapina. O tempo médio de hospitalização foi de 30,3 dias (DP = 37,5 dias) e a mediana, de 20 dias. Pacientes do sexo feminino, vivendo em cidades diferentes de onde receberam atenção hospitalar, em hospitalização involuntária ou mandatória e em uso de antipsicóticos típicos e atípicos, foram associados a tempos de internação mais longos. O custo médio de hospitalização foi de R\$ 11,713.07 (US\$ 5,300.03) por hospitalização. Os resultados concordam com dados da literatura. **Conclusão:** A maior parte dos pacientes com esquizofrenia internados nas instituições avaliadas era do sexo masculino, solteira, tinha baixo nível educacional e não tinha ocupação. O tempo de permanência mais longo foi associado às variáveis sociodemográficas e clínicas, sexo, local de residência, tipo de hospitalização quanto à voluntariedade e o uso de antipsicóticos.

Introduction

Schizophrenia is a debilitating chronic condition characterized by disorders in thought, affection and social behavior. It is costly to society due to its long course, high occurrence of comorbidities, necessity of hospitalizations and lack of a universally effective pharmacological treatment. Its prevalence is estimated to be between 0.3 and 1% worldwide (Mari & Leitão, 2000; Daltio *et al.*, 2007; Messias *et al.*, 2007; Montgomery *et al.*, 2013). The main objective of the psychiatric hospitalization is to intervene in crisis and to control severely ill patients, ensuring their safety and of others patients (Marcolino, 2007). The effects of the hospital care and length of inpatient stay are relevant indicators for public health policy.

Lieberman *et al.*, (2005), in a pragmatic clinical trial of antipsychotics, observed that between 11% and 20% of the patients were hospitalized for exacerbation of schizophrenia during the 18 months of follow-up. Lay *et al.*, (2007) observed, in a cohort study in Switzerland, that the number of admissions related to schizophrenia doubled between 1977 and 2004 and the length of stay was reduced by half (from 47 to 23 days). Schizophrenic patients experienced the largest drop of inpatient use in all diagnostic groups evaluated. The explanation for the drop in inpatient use is associated to the change from a hospitalocentric model to a community-based care and the introduction of new antipsychotic drugs in the market. For over a century, the Brazilian health system has adopted a hospitalocentric approach to mental health that marginalized patients from society (Brasil, 2011). Since the 70's, the hospitalocentric approach is being replaced by a community-based primary health care system

that is reducing progressively the amount of hospital beds in combination with a expansion in primary health care networks and occupational inclusion programs for psychiatric patients. Between 2006 and 2010, there was a reduction of 6,832 psychiatric hospital beds in Brazil. A great part of those were funded by the public health system (Amarante, 2003; Brasil, 2005; 2011).

McEvoy (2007) described that, between 1991 and 2002, adopting the societal perspective, the costs related to inpatient care went down in the USA, after changes in policy and availability of drug treatments for schizophrenia. In fact, there was a reduction in psychiatric beds worldwide in the last few decades as a result of reforms in mental health care concepts and practices (Lay *et al.*, 2007; Babalola *et al.*, 2014). But, despite that, hospitalization costs are still the main direct cost driver of schizophrenia. Reducing length of stay and occurrence of relapses might be important to reduce schizophrenia treatment costs (Genduso & Haley, 1997; Jones *et al.*, 2006; Daltio *et al.*, 2007). The aim of this study was to describe socio-demographic and clinical variables and estimate the cost of inpatient treatment of schizophrenia in the state of Minas Gerais, Brazil.

Methods**Study design, place and data extraction**

An analysis of schizophrenic patients' hospitalizations between 2010 and 2013 was conducted, through a non-concurrent cohort, in three psychiatric facilities of Minas Gerais' public health system. The data was collected from patient's medical records *in loco*. The cost data was provided by hospi-

tal Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais' administration (FHEMIG) for the year of 2014 and examined through an absorption costing method.

Sample

The analysis included patients with at least 18 years of age, diagnosed with schizophrenia according to the F20 category of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision (WHO, 1997) at the moment of hospital discharge and that had a length of stay superior to 24 hours. Patients were excluded if the hospital records were unavailable or if the discharge diagnosis was different than schizophrenia.

Analysis and data presentation

The independent variables were divided in socio-demographic and clinical. The socio-demographic variables included name, date of birth, sex, place of residence, level of education, marital status and occupation. The variable place of residence was categorized into two groups: living in or out of the city of hospital care. The clinical variables included main diagnosis, willingness to hospitalization, drug use, comorbidities, number of admissions in the period, antipsychotic treatment and other medication used. The costs allocated to each center were related to: human resources, medication, other health materials, water, energy and administration.

Length of stay (in days), the dependent variable, was calculated subtracting the discharge date from the admission date for each hospitalization. The cost data is useful in the institution and is collected routinely for administrative purposes. The total cost is calculated by department with the apportionment of indirect costs. The unit of measure for the production is inpatient-days. The average cost of a hospitalization for schizophrenia was calculated considering the average cost per inpatient-day and the average length of stay of a schizophrenic patient. The data was extracted from the hospital administrative software SigCustos[®] to a Microsoft Excel[®] 2007 spreadsheet and the results were presented in tables. All costs are expressed in BRL (2014) and USD (1 USD = 2.21 BRL in 31/12/2014). Values were adjusted using the Broad Consumer Price Index (IPCA, in Portuguese) to June/2014.

Continuous variables were described in central tendency measures (mean and median) and dispersion measures (standard-deviation, SD). The categorical variables were described in absolute numbers and proportions. The relationship between dependent and independent variables were analyzed through a multiple linear regression model. The length of stay was transformed in a base 10 logarithm for the analysis. The data was processed in SPSS[®] 21.0 and Minitab[®] 17.

Results

During the period of the study, it was identified 1,928 patients that met the inclusion criteria. The total number of hospitalizations was 2,465, making an average of 1.28 hospitalizations per patient. Most patients were male (67.8%), had no partner (83.8%), studied no more than the middle school (65.1%), had no occupation (67.7%) and lived in the city of hospital care (54.9%) (Table 1). Average age was 36.5 years-old (SD = 11.6 years) and the median was 35 years-old.

Most patients (60.2%) were diagnosed with paranoid schizophrenia and the average time from first diagnosis was 13.2 years (SD = 10.2 years). A large percentage of patients (46.5%) reported drug use and 25.9% reported having at least one comorbidity (Table 2). Among the patients that reported comorbidities, 49.8% of them were associated to hypertension, diabetes, metabolic syndrome, heart disease, dyslipidemia, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), panic disorder, Obsessive-Compulsive Disorder (OCD); the other 50.2% were composed by other mental disorders, neurological, infectious, autoimmune, endocrine, musculoskeletal and

Table 1. Socio-demographic profile of schizophrenic patients hospitalized in Brazilian psychiatric hospitals, between 2010 and 2013

Life partner	
No partner	1,615 (83.8)
Had a partner	253 (13.1)
NI	60 (3.1)
Education	
None	83 (4.3)
Incomplete middle school	949 (49.2)
Complete middle school	223 (11.6)
Incomplete high school	102 (5.2)
Complete high school	212 (11.0)
Incomplete college degree	26 (1.3)
College degree	10 (0.5)
NI	323 (16.8)
Occupation	
Unemployed or retired	1305 (67.7)
Employed	321 (16.6)
NI	302 (15.7)
Place of residence	
Hospital's city	1,058 (54.9)
Other	861 (44.7)
NI	9 (0.5)
Total	1,928

NI = Not Informed.

Table 2. Clinical profile of schizophrenic patients hospitalized in Brazilian psychiatric hospitals, between 2010 and 2013

Diagnosis	
F20.0 Paranoid schizophrenia	1161 (60.2)
F20.1 Hebephrenic schizophrenia	101 (5.2)
F20.2 Catatonic schizophrenia	25 (1.3)
F20.3 Undifferentiated schizophrenia	34 (1.8)
F20.4 Post-schizophrenic depression	1 (0.1)
F20.5 Residual schizophrenia	145 (7.5)
F20.6 Simple schizophrenia	8 (0.4)
F20.8 Other schizophrenia	16 (0.8)
F20.9 Schizophrenia unspecified	437 (22.7)
Drug use	
No	653 (33.9)
Yes	897 (46.5)
NI	378 (19.6)
Comorbidities	
No	916 (47.5)
Yes	500 (25.9)
NI	512 (26.6)
Number of hospitalizations	
One	1,560 (80.9)
Two	256 (13.3)
Three	77 (4.0)
Four	24 (1.2)
Five or more	11 (0.6)
Total	1,928

NI = Not Informed.

respiratory diseases. Most patients (80.9%) were hospitalized only once during the period of study.

Most hospitalizations were involuntary (66.5%). In 96.4% of the hospitalizations, at least one antipsychotic drug was prescribed. In most of them, the prescription was of one FGA (38.0%) or two or more FGAs (36.1%). SGAs were employed in 22.3% of the hospitalizations. Risperidone was the most used SGA, in 9.1% of the discharge prescriptions, followed by olanzapine, in 6.5% (Table 3). The most used concomitant medications were benzodiazepines (65.1% of the hospitalizations), anticholinergic drugs (62.0%), antiepileptic drugs (26.6%), antidepressants (6.1%), mood stabilizers (2.7%) and barbiturates (1.4%).

The final multiple linear regression model explains only 11% of the total variation in the length of stay. Female patients, living in cities other than the hospital's, with involuntary or mandatory hospitalizations and in use of a SGA and a FGA were associated to a longer length of stay (Table 4).

Table 3. Characteristics of the hospitalizations of schizophrenic patients in Brazilian psychiatric hospitals, between 2010 and 2013

Willingness of the patient	
Voluntary	64,242
Involuntary	1,638 (66.5)
Mandatory	39 (1.6)
NI	86 (3.5)
Drug prescription in hospital discharge	
Only one FGA	936 (38.0)
Only one SGA	287 (11.6)
Two or more FGAs	891 (36.1)
Two or more SGAs	8 (0.3)
FGA and SGA	256 (10.4)
No antipsychotic drug	87 (3.6)
SGA prescribed in hospital discharge	
Risperidone	225 (9.1)
Quetiapine	38 (1.5)
Ziprasidone	24 (1.0)
Olanzapine	160 (6.5)
Clozapine	96 (3.9)
Two or more SGAs	8 (0.3)
No SGA	1914 (77.6)
Total	2,465

NI = Not Informed; FGA = First-generation antipsychotic; SGA = Second-generation antipsychotic.

Table 4. Final multiple linear regression model: factors associated to longer length of stay (in log10) in Brazilian psychiatric hospitals, 2010 to 2013

Variable	Coefficient β	P-value
Sex		
Female	1.16	0.002
Place of residence		
Same as the hospital	-1.65	0.000
Willingness		
Involuntary	1.31	0.000
Mandatory	3.32	0.000
Drugs		
FGA + SGA	1.54	0.000

The average cost per inpatient-day was equal to R\$ 386.57 (US\$ 174.92) (Table 5). Average length of stay was 30.3 days (SD = 37.5) and the median was 20 days. Average cost of hospitalization of schizophrenic patients was R\$ 11,713.07 (US\$ 5,300.03).

Table 5. Total annual costs and production of inpatient care sectors of Brazilian psychiatric hospitals (2014)

Hospital	Total Cost (R\$)	Production (inpatient-days)	Average (R\$/inpatient-day)
IRS	13,851,136.96	34509	401.38
HGV	11,316,663.44	27493	411.62
CHPB	3,446,819.22	12020	286.76
Total	28,614,619.62	74022	386.57

Discussion

The sociodemographic data has shown that most schizophrenic inpatients were male, single, had a low educational level and did not work. Like this study, other papers reported a higher number of male subjects in psychiatric hospital beds (Herrera, 1997; Gomes *et al.*, 2002; Kelly *et al.*, 2004; Souza *et al.*, 2008; Daltio *et al.*, 2011; Gorwood, 2011), characteristic that might be associated with the most severe course of the disease in men, considering that the prevalence of schizophrenia is not very different between sexes (Mari & Leitão, 2000). Durbin *et al.*, (2014) found schizophrenic men to be in a higher risk for hospitalization (OR = 1.42). Long-term outcomes of schizophrenia might be more severe in men, regarding mortality, suicide and homelessness (Ran *et al.*, 2015). Other studies also found that most patients were single or had no life partner (Gomes *et al.*, 2002; Daltio *et al.*, 2011), were retired or unemployed (Daltio *et al.*, 2011) and had low educational level (Gomes *et al.*, 2002; Daltio *et al.*, 2011).

Paranoid schizophrenia was considered the most common diagnosis (60.2%), followed by residual schizophrenia (7.5%) and hebephrenic schizophrenia (5.2%). Other studies conducted in Brazil found paranoid schizophrenia in 40 to 43.7% of the patients (Messias *et al.*, 2000; Ferreira *et al.*, 2007). Some of the comorbidities reported were already associated with schizophrenia. Cahoon *et al.*, (2013) observed higher odds of hospitalization for schizophrenic patients in bacterial pneumonia, urinary tract infection, dehydration, perforated appendix, congestive heart failure, COPD, asthma, diabetes mellitus long-term complications, diabetes mellitus short-term complications and uncontrolled diabetes. Our study found that 25.9% of the patients reported at least one comorbidity. The low comorbidities rate observed might be related to the incomplete filling of medical records. Carney *et al.*, (2006) reported that 71.4% of the patients had comorbidities and were more commonly admitted in general health services. Schoepf *et al.*, (2012) observed that hospitalized schizophrenic patients had worse clinical condition due to high prevalence of comorbidities.

The mean length of stay for schizophrenic patients in this study was found to be approximately 30 days. Other authors

found similar results, ranging from 21 to 50 days (Hibberd & Trimboli, 1982; Lieberman *et al.*, 1993; Brenner *et al.*, 1999; Souza *et al.*, 2008; Daltio *et al.*, 2011; Yang *et al.*, 2011). The mean length of stay found in this work complies with the recommendation of the Brazilian Ministry of Health maximum length of stay of 30 days (Brasil, 1990). Even with the movement for the deinstitutionalization of psychiatric patients, it is possible to observe many long-stay hospitalized patients, since the new primary health care model is yet being consolidated.

Souza *et al.*, (2008) evaluated the length of hospital stay categorized by diagnostic categories in Mato Grosso do Sul, Brazil. Unlike our findings, the length of hospital stay was not found to be influenced by sex or age. However, patients that lived more than 200 km from the hospital city were associated to a larger length of stay (p -value < 0.05), as observed. The mean length of stay observed for schizophrenic patients was also close to 30 days (29.64 days [SD = 12.85]).

Hospitalization costs are the most relevant direct cost of the treatment of schizophrenia. Reducing the length of stay or the relapse rate may be a key aspect to reduce the costs of schizophrenia (Genduso & Haley, 1997; Knapp *et al.*, 2004; Jones *et al.*, 2006; Daltio *et al.*, 2007). Leitão *et al.*, (2006) measured the direct costs of schizophrenia for the public health system. They found that most expenses were related to inpatient care (about 80%). The medication accounted for only a small portion of the total costs (7.2%). Other authors had already shown that medication is not among the most relevant costs of schizophrenia (Genduso & Haley, 1997; Jones *et al.*, 2006). Costs of prescription are not among the most relevant costs of schizophrenia, but many of the relapses related to schizophrenia may be associated to low medication adherence and concordance. The application of antipsychotics in Long-Acting Injections formulations may be a way to reduce the costs of inpatient care (Tay-Teo *et al.*, 2014). In accordance with our work, Daltio *et al.*, (2011) found that the most commonly used antipsychotic drugs during hospitalization were the FGAs haloperidol, haloperidol decanoate and chlorpromazine and the most commonly used SGA was risperidone, followed by olanzapine. The use of newer antipsychotic drugs seems to be one of the factors associated with the drop in length of stay observed in the last decades. Their improved efficacy and tolerability makes compliance more likely and, therefore, reduce rates of relapse (Jukic *et al.*, 2013).

This work estimated that the cost of inpatient treatment of schizophrenia was about BRL 11,713.07 (USD 5,300.03) per hospitalization. Daltio *et al.*, (2011), in an evaluation of direct health care costs of schizophrenia in 2006, found that the mean annual direct medical costs of schizophrenia relapses per patient ranged from 2,397.00 BRL to 8,167.00 BRL (BRL(2014) 3,921.50 [USD 1,774.43] to BRL(2014) 13,361.25 [USD 6,045.81]). The authors found that the public hospital evaluated had the largest mean annual cost of relapse, even when

compared to a private hospital. Tay-Teo *et al.*, (2014) indicated that schizophrenia relapses in Brazil were responsible for a cost of 1,07 billion BRL in 2013. The economic cost of a relapse per patient was estimated in BRL 12,108.00 (BRL(2014) 12,961.04 [USD 5,864.72]) considering direct and indirect costs. The direct costs accounted for 67.3% of the total cost. As our work studied three public hospitals administered by the public health system, the estimate of Daltio *et al.*, (2011) falls very close to our findings.

A high occurrence of drug abuse was detected in the patients evaluated (57.9%). Alcohol was the most frequent (54.5%), followed by tobacco (51.6%), crack (27.5%) and cannabis (22.3%). Carney *et al.*, (2006) observed that 27.2% of the patients evaluated were drug users (nicotine, alcohol and illegal drugs). The characteristics of the disease may predispose patients for the use of certain illicit drugs (Green & Brown, 2006). Patients that develop the disease younger and show better pre-morbid conditions are more likely to abuse alcohol (Mueser *et al.*, 1992). The alcohol abuse might be related to a relief of anxiety symptoms (Batki *et al.*, 2009). The abuse of drugs can make patient's prognosis worse, being associated to declines in social living, higher hospitalization rates, non-adherence and therapeutic failure. The symptoms of the abstinence syndrome mimic the symptoms of schizophrenia, making it difficult to diagnose. Evidences suggest that the use of cannabis may be a precipitant factor to psychotic crisis or a self-medication phenomenon (Neto *et al.*, 2007). Smoking can influence the pharmacological treatment through the induction of microsomal enzymes (Brunton *et al.*, 2011).

Schizophrenia was found to be the most frequent cause of psychiatric hospitalization by some authors (Dhadphale & Shaikh, 1981; Gomes *et al.*, 2002; Souza *et al.*, 2008). Beyond the rate of re-hospitalization, length of stay and the effects of inpatient care are important for mental health policies (Babalola *et al.*, 2014). In a Cochrane Collaboration systematic review, Babalola *et al.*, (2014) showed that shorter length of stay is associated to better social functioning and employment of severe mental ill patients. Gorwood (2011) showed that outpatients were more likely to be employed, better educated, living with family and to have a caregiver. No difference in death rates or readmission rates were found between patients treated with long or short stay hospitalization. It is important to add that the advantage seen in short-term hospitalization does not mean that no patients should need longer lengths of stay. Although, considering that the aim of the treatment of schizophrenia is not only to reduce the symptoms, but also to improve social functioning and employability, reducing number of relapses and length of stay might be good to achieve successful treatment outcomes.

The access of schizophrenic patients to primary health care might be worse than the rest of the population. Ambulatory care-sensitive hospitalizations, defined as hospitaliza-

tions preventable by timely and effective outpatient care, are also more common in schizophrenic patients (Cahoon *et al.*, 2013). That way, the improvement of the treatment of schizophrenia associated with the access to quality primary health care can also reduce the cost of hospitalizations for other causes. The reduction of the relapses and length of stay in schizophrenic patients is associated to a reduction in economic costs, which are important to the financial health of the public system, and also to the improvement of the patients functioning and quality of life. The knowledge of the factors associated to relapses and longer lengths of stay can be used by policy maker to improve the prognosis of patients with schizophrenia.

The cost analysis was not performed by schizophrenic patient, but with the average cost of a psychiatric bed in the three psychiatric hospitals evaluated. There could be variation between diagnoses that influence the costs of treatment. The length of stay was measured for each patient, no considerable error is expected. Some difficulties were seen in the extraction of data from patient records. Part of it is due to illegibility or absence of information.

In conclusion, we found that most schizophrenic inpatients were male, single, had a low educational level and no occupational activity. The cost of hospitalization was considered high and the long length of stay was associated to the socio-demographic and clinical variables, sex, place of residence, willingness of the patient and antipsychotic use.

Acknowledgements

this study was conducted with operational support of *Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais* (FHEMIG) and *Grupo de Pesquisa de Farmacoepidemiologia* of UFMG. It was financially supported by *Centro Colaborador do SUS* (CCATES), *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq) and *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais* (FAPEMIG).

References

- Amarante P. Saúde mental, políticas e instituições: programa de educação à distância. Rio de Janeiro: EAD/ENPS, 2003.
- Babalola O, Gormez V, Alwan NA, Johnstone P, Sampson S. Length of hospitalisation for people with severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD000384.
- Batki SL, Meszaros ZS, Strutynski K, Dimmock JA, Leontieva L, Ploutz-Snyder R, et al. Medical comorbidity in patients with schizophrenia and alcohol dependence. *Schizophr Res.* 2009;107(2-3):139-46.
- Brasil. Orientações para funcionamento e supervisão dos serviços de saúde mental. Brasília: Ministério da Saúde, 1990.
- Brasil. Reforma psiquiátrica e política de saúde mental no Brasil. In: (Ed.). Conferência Regional de Reforma dos Serviços de Saúde Mental: 15 anos depois de Caracas. Brasília: OPAS, 2005.

- Brasil. Saúde mental no SUS: as novas fronteiras da Reforma Psiquiátrica: Relatório de Gestão 2007/2010. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- Brenner MK, Cardoso VM, Oliveira RLV, Fensterseifer GP, Barraz ACG, Boeira LB, et al. Mudanças na clientela de internados em hospital psiquiátrico. *J Bras Psiquiatr.* 1999;48(9):415-20.
- Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12. McGraw-Hill Education, 2011.
- Cahoon EK, McGinty EE, Ford DE, Daumit GL. Schizophrenia and potentially preventable hospitalizations in the United States: a retrospective cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2013;13:37.
- Carney CP, Jones L, Woolson RF. Medical comorbidity in women and men with schizophrenia: a population-based controlled study *J Gen Intern Med.* 2006;21(11):1133-7.
- Daltio CS, Mari JDJ, Ferraz MB. Overview about pharmacoeconomics analysis and burden-of-illness in schizophrenia. *Rev Psiquiatr Clín (São Paulo).* 2007;34(supl. 2):208-12.
- Daltio CS, Mari JJ, Ferraz MB. Direct medical costs associated with schizophrenia relapses in health care services in the city of Sao Paulo. *Rev Saude Publica.* 2011;45(1):14-23.
- Dhadphale M, Shaikh SP. Psychiatric diagnosis of 236 admissions seen at Ndola, Zambia. *East Afr Med J.* 1981;58(1):65-71.
- Durbin A, Rudoler D, Durbin J, Laporte A, Callaghan RC. Examining patient race and area predictors of inpatient admission for schizophrenia among hospital users in California. *J Immigr Minor Health.* 2014;16(6):1025-34.
- Ferreira AAA, Sena GS, Galvão MVM, Felix RHM, Mendonça RM, Guerra GCB, et al. Tendência temporal da esquizofrenia: um estudo realizado no âmbito hospitalar. *J Bras Psiquiatr.* 2007;56(3):157-61.
- Genduso LA, Haley JC. Cost of illness studies for schizophrenia: components, benefits, results, and implications. *Am J Manag Care.* 1997;3(6):873-7.
- Gomes MPC, Couto MCV, Pepe VLE, Almeida LM, Delgado PGG, Coutinho ESF. Censo dos pacientes internados em uma instituição asilar no Estado do Rio de Janeiro: dados preliminares. *Cad Saúde Pública.* 2002;18(6):1803-7.
- Gorwood P. Factors associated with hospitalisation of patients with schizophrenia in four European countries. *Eur Psychiatry.* 2011;26(4):224-30.
- Green AI, Brown ES. Comorbid schizophrenia and substance abuse. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(9):e08.
- Herrera F. Incidência de esquizofrenia en el hospital psiquiátrico Julio Endara, 1995. *Rev. Fac. Cienc. Méd (Quito).* 1997;22(1):36-9.
- Hibberd T, Trimboli F. Correlates of successful short-term psychiatric hospitalization. *Hosp Community Psychiatry.* 1982;33(10):829-33.
- Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS 1). *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(10):1079-87.
- Jukić V, Savić A, Herceg M. Importance of the newer generations of antipsychotics in reducing schizophrenia hospitalization rates. *Psychiatr Danub.* 2013;25(3):329-33.
- Kelly BD, Clarke M, Browne S, McTigue O, Kamali M, Gervin M, et al. Clinical predictors of admission status in first episode schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2004;19(2):67-71.
- Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2004;30(2):279-93.
- Lay B, Nordt C, Rössler W. Trends in psychiatric hospitalisation of people with schizophrenia: a register-based investigation over the last three decades. *Schizophr Res.* 2007;97(1-3):68-78.
- Leitão RJ, Ferraz MB, Chaves AC, Mari JJ. Cost schizophrenia: direct costs and use of resources in the State of São Paulo. *Rev Saúde Pública.* 2006;40(2):304-9.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353(12):1209-23.
- Lieberman PB, McPhetres EB, Elliott B, Egerter E, Wiitala S. Dimensions and predictors of change during brief psychiatric hospitalization. *Gen Hosp Psychiatry.* 1993;15(5):316-24.
- Marcolino J. Psiquiatria e psicoterapia no âmbito institucional. In: Alves L. (Ed.). Ética e psiquiatria. São Paulo: Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo, 2007.
- Mari JJ, Leitão RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22(supl. 1):15-7.
- McEvoy JP. The costs of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 14:4-7.
- Messias E, Sampaio JJ, Messias NC, Kirkpatrick B. Epidemiology of schizophrenia in northeast Brazil. *J Nerv Ment Dis.* 2000;188(2):118-20.
- Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am.* 2007;30(3):323-38.
- Montgomery W, Liu L, Stensland MD, Xue HB, Treuer T, Ascher-Svanum H. The personal, societal, and economic burden of schizophrenia in the People's Republic of China: implications for antipsychotic therapy. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013;5:407-18.
- Mueser KT, Yarnold PR, Bellack AS. S. Diagnostic and demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 1992;85(1):48-55.
- Araripe Neto AGA, Bressan RA, Busatto Filho G. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Rev Psiq Clín.* 2007;34(supl. 2):198-203.
- Ran MS, Mao WJ, Chan CL, Chen EY, Conwell Y. Gender differences in outcomes in people with schizophrenia in rural China: 14-year follow-up study. *Br J Psychiatry.* 2015;206(4):283-8.
- Schoepf D, Uppal H, Potluri R, Heun R. Physical comorbidity and its relevance on mortality in schizophrenia: a naturalistic 12-year follow-up in general hospital admissions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;27(1):33-42.
- Souza JC, Souza N, Magna LA. Tempo médio de hospitalização e categorias diagnósticas em hospital psiquiátrico. *J Bras Psiquiatr.* 2008;7(2):112-6.
- Tay-Teo K, Pezzullo L, Violin BB, Dias T, Pittito L, Guarniero F. O custo da recaída no tratamento da esquizofrenia no Brasil. *J Bras Econ Saúde.* 2014;6(2):102-5.
- World Health Organization (WHO). CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1997.
- Yang SL, Qian MC, Lu W, et al. Cost of treating medical conditions in psychiatric inpatients in Zhejiang, China. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2011;23(6):329-37.
- Yang S, et al. Cost of treating medical conditions in psychiatric inpatients in Zhejiang, China. *Shanghai Archives of Psychiatry,* v. 23, n. 6, p. 329-337, 2011.

Cost-effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia

Custo-efetividade de antipsicóticos atípicos para o tratamento da esquizofrenia

André Soares Santos¹, Carlos Eduardo Leal Vidal^{2,3}, Cristina Mariano Ruas Brandão¹

DOI: 10.21115/JBES.v8.n3.p204-215

Keywords:

schizophrenia, antipsychotic agents, cost-benefit analysis, health economics, mental health

Palavras-chave:

esquizofrenia, antipsicóticos, análise de custo-benefício, economia da saúde, saúde mental

ABSTRACT

Objectives: To conduct a cost-effectiveness analysis of second-generation antipsychotics (SGA) for schizophrenia in Brazil. **Methods:** A Markov model was built for the evaluation of the cost-effectiveness of risperidone, quetiapine, ziprasidone and olanzapine in the Brazilian public health system. The time horizon of the analysis was 18 months. The effectiveness was measured in terms of discontinuation of treatment for any cause and the costs were measured in 2014 BRL and USD. **Results:** Olanzapine was found to be dominant over the other strategies. The analysis of the optimal choice indicated that olanzapine was recommended, considering a null Willingness-to-Pay (WTP), in 51.8% of the trials. The increase in values of WTP makes the chance of olanzapine to be optimal increase, achieving 100% at approximately 252.00 BRL (114.03 USD) *per* month of effective treatment. The Probabilistic Sensitivity Analysis (PSA), has shown olanzapine to be optimal in 49.6% of the trials, considering a null WTP. The chance of optimality of olanzapine achieved 100% at a WTP of 364,00 BRL (164.71 USD) *per* month of effective treatment. The results have shown the importance of prescription costs of olanzapine and hospitalization costs for the Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). **Conclusion:** Olanzapine was found to be dominant over risperidone, quetiapine and ziprasidone, in Brazil. The sensitivity analysis has shown that the cost-effectiveness relationship between olanzapine and risperidone can be modified by the price of purchase of olanzapine. Due to the low values of ICER showed in the sensitivity analysis and PSA, olanzapine can be considered the most cost-effective strategy evaluated.

RESUMO

Objetivos: Este estudo realizou uma análise de custo-efetividade entre antipsicóticos de segunda geração (SGA) para a esquizofrenia no Brasil. **Métodos:** Foi construído um modelo de Markov baseado na prática clínica, dados de literatura e bases de dados governamentais, comparando custos e efetividade da risperidona, quetiapina, ziprasidona e olanzapina no sistema público de saúde do Brasil. O horizonte temporal da análise foi 18 meses. O desfecho utilizado para avaliação da efetividade foi a descontinuação do tratamento por qualquer causa e os custos foram medidos em BRL e USD (2014). **Resultados:** A olanzapina foi considerada dominante sobre as outras estratégias avaliadas. A análise indicou que a olanzapina foi considerada ótima, com disposição a pagar (WTP) nula, em 51,8% dos ensaios. O aumento progressivo dos valores de WTP eleva a chance de a olanzapina ser considerada ótima, alcançando 100% em cerca de 252,00 BRL (114,03 USD) por mês de

Received on: 06/22/2016. Approved for publication on: 11/18/2016.

1. Department of Social Pharmacy, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil.

2. Department of Psychiatry, Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME), Barbacena, MG, Brazil.

3. Barbacena Psychiatric Hospital Centre, Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), Barbacena, MG, Brazil.

This study was funded by the Brazilian research promoting organizations Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). No pharmaceutical industries contributed with resources for this study. The authors declare to have no conflicts of interest that could influence the results of this study. This study was approved by the ethics committee of Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG) under CAAE protocol: 01934812.8.0000.5119.

This study was not yet presented in any event. It was, though, submitted to the Fórum Brasileiro de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia, that will happen From July 26th to 29th in Salvador, Brazil. It is original and was not submitted to any other journal. All the authors have collaborated with the final text of the manuscript.

Corresponding author: André Soares Santos. Rua Maria Martins Guimarães, 122, ap. 101, Sagrada Família. Belo Horizonte, MG, Brazil. CEP: 31035-10. Phone: +55 (31) 99180-8788. E-mail: andressantos111@gmail.com

tratamento efetivo. Na Análise de Sensibilidade Probabilística (PSA), a olanzapina foi considerada ótima em 49,6% dos ensaios, considerando WTP nula. A chance de a olanzapina ser a escolha ótima atingiu 100% em um WTP de 364,00 BRL (164.71 USD) por mês de tratamento efetivo. Os resultados mostram a importância dos custos de prescrição da olanzapina e de hospitalização para a Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI). **Conclusão:** A olanzapina mostrou-se dominante quando comparada a risperidona, quetiapina e ziprasidona, no Brasil. Devido aos baixos valores de RCEI encontrados na análise de sensibilidade e PSA, a olanzapina pode ser considerada a estratégia mais custo-efetiva avaliada.

Introduction

Schizophrenia is a debilitating chronic condition characterized by disorders in thought, affection and behavior. It is costly to society due to its long course, high occurrence of comorbidities, necessity of hospitalizations and lack of a universally effective pharmacological treatment. Its prevalence is estimated between 0.3 and 1% worldwide (Mari & Leitão, 2000; Daltio *et al.*, 2007; Messias *et al.*, 2007). The disease has high costs associated to the loss of productivity (Genduso & Haley, 1997; Behan *et al.*, 2008) and the most relevant direct cost is hospitalization. Drug prescriptions seem to contribute with only a small portion of the total costs (Genduso & Haley, 1997; Knapp *et al.*, 2004; Jones *et al.*, 2006). The pharmacotherapy of schizophrenia is based on antipsychotic drugs, but their efficacy is limited, culminating in discontinuation of treatment, relapses and hospitalizations (APA, 1994; Stroup *et al.*, 2006; APA, 2013; Brazil 2013; NICE, 2014). Drugs can, however, influence hospitalization rates and productivity, becoming very important for the economics of schizophrenia (Lieberman *et al.*, 2005; Liu-Seifert *et al.*, 2011). Studies that evaluate the efficacy, effectiveness and safety of antipsychotics found that the results depend on the outcome of choice and medication doses, but demonstrated that there might be differences between drugs (Breier *et al.*, 2005; Lieberman *et al.*, 2005; McEvoy *et al.*, 2006; Stroup *et al.*, 2006; Stroup *et al.*, 2007).

Knapp *et al.* (2004) conducted a systematic review of Cost-of-Illness studies on schizophrenia and concluded that these costs are high, variable in different locations, relevant to the health system and that the intangible costs *per se* already justify investments in research and development of new treatments. McEvoy (2007) reported that in the United States of America (USA), between 1991 and 2002, the hospitalization costs decreased, but the costs of outpatient treatment and medication increased. The drop of inpatient costs is explainable by changes of policy and the availability of new drugs for the treatment of schizophrenia. In fact, there was a reduction in psychiatric beds worldwide in the last few decades as

a result of reforms in mental health care concepts and practices (Lay *et al.*, 2007). But, despite that, hospitalization costs are still the main direct cost driver of schizophrenia. Reducing length of stay and occurrence of relapse might be important to reduce schizophrenia treatment costs (Genduso & Haley, 1997; Jones *et al.*, 2006; Daltio *et al.*, 2007). The adverse effects profile of the drugs can be very different, especially considering the higher risks of extrapyramidal syndrome with first-generation antipsychotics (FGA) and risperidone, metabolic syndrome with olanzapine and clozapine, hyperprolactinemia with risperidone and agranulocytosis with clozapine (Breier *et al.*, 2005; Lieberman *et al.*, 2005; McEvoy *et al.*, 2006).

Considering the limited effectiveness of the pharmacological treatment of schizophrenia, associated with the high costs of the disease and the progressive higher expenditures with medication by health systems, an evaluation of the cost-effectiveness profile of antipsychotic drugs is necessary to allow an adequate choice of pharmacotherapy for the patients, in accordance with the financial reality of health systems (WHO, 1998; Brandão *et al.*, 2011; Machado *et al.*, 2011). The aim of this study is to conduct a cost-effectiveness analysis of second-generation antipsychotics (SGA) for schizophrenia in Brazil.

Methods

This study evaluated the cost-effectiveness relationship between the SGAs risperidone, quetiapine, ziprasidone and olanzapine, in the Brazilian public health system, through a Markov model, built in Treeage Pro® 2009 and based in clinical practice, literature data and governmental databases. Clozapine was not included because it is considered the last therapeutic resource, reserved for refractory patients (Rose-neck *et al.*, 2006; Brazil, 2013; NICE, 2014). As oriented by the Brazilian Ministry of Health, the analysis adopts the perspective of the health system (Brazil, 2009). The time horizon of the analysis was 18 months, divided into three-month cycles. There is no robust evidence that the extrapolation of effectiveness data reflects the long-term effectiveness of antip-

psychotics or their effect on the course of the disease in real life (Garcia-Ruiz *et al.*, 2012). This time horizon was chosen to suit the Clinical Antipsychotics Trials of Intervention Effectiveness (CATIE), main source of effectiveness data (Lieberman *et al.*, 2005; McEvoy *et al.* 2006; Stroup *et al.*, 2006; Stroup *et al.*, 2007). CATIE was a pragmatic multicenter randomized clinical trial funded by the National Institute of Mental Health (NIMH) of the USA. Patients were initially randomized for groups of treatment in use of perphenazine, risperidone, quetiapine, ziprasidone and olanzapine. The main outcome was discontinuation of treatment for any cause, but hospitalizations, side effects and PANSS and CGI scales scores were also evaluated (Lieberman *et al.*, 2005; McEvoy *et al.*, 2006; Stroup *et al.*, 2006; Stroup *et al.*, 2007). CATIE was used before as a source of data for economic evaluations (Rosenheck *et al.*, 2006; Davies *et al.*, 2007; Obradovic *et al.*, 2007; Furiak *et al.*, 2009; McIntyre *et al.*, 2010; O’Day *et al.*, 2013; Park & Kuntz 2014).

The cessation or change of the pharmacological treatment are recurrent occurrences and constitute a serious problem for schizophrenic patients. The outcome used for effectiveness evaluation was discontinuation of treatment for any cause, in accordance with CATIE’s assessment. The discontinuation of treatment allows the integration of the judgment of patients and doctors in terms of efficacy, safety and tolerability in a global measure of effectiveness that reflects the therapeutic benefits in contrast with the undesirable effects of the treatment (Lieberman *et al.*, 2005). The data of

discontinuation of treatment for any cause were extracted from the Kaplan-Meier curve presented by Lieberman *et al.* (2005) with the software Digitazelt® (Figure 1).

In the model, patients initiate the treatment with one of the evaluated drugs and can die, discontinue or remain in the treatment in each cycle. Discontinuation of treatment was considered an absorbing state and no costs or effectiveness were computed. If the patient remains in treatment in each trimester, the model considers that the treatment was effective and three points are added to the effectiveness analysis, one for each month. For the Half-Cycle Correction, 1.5 points are added to the effectiveness analysis at the last cycle for patients in “Discontinuation” or “Death” states (Figure 2). The model was analyzed through a First-Order Monte Carlo Simulation, using 1000 cohorts repeated 1000 times to report the average, to assess the variation in drugs purchase prices. Mortality data was calculated by antipsychotic with data from *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística* (IBGE), McGrath *et al.* (2008) and Tiihonen *et al.* (2009). Hospitalization rates and adverse effects probability were extracted from Lieberman *et al.* (2005) (Table 1).

The costs identified for inclusion in the model were: antipsychotic prescription, inpatient treatment and adverse effects treatment. The amount of each service or product was based on literature data or clinical practice (Table 2). The most usual treatment for hyperprolactinemia is the discontinuation of the antipsychotic, so the cost of it was not included

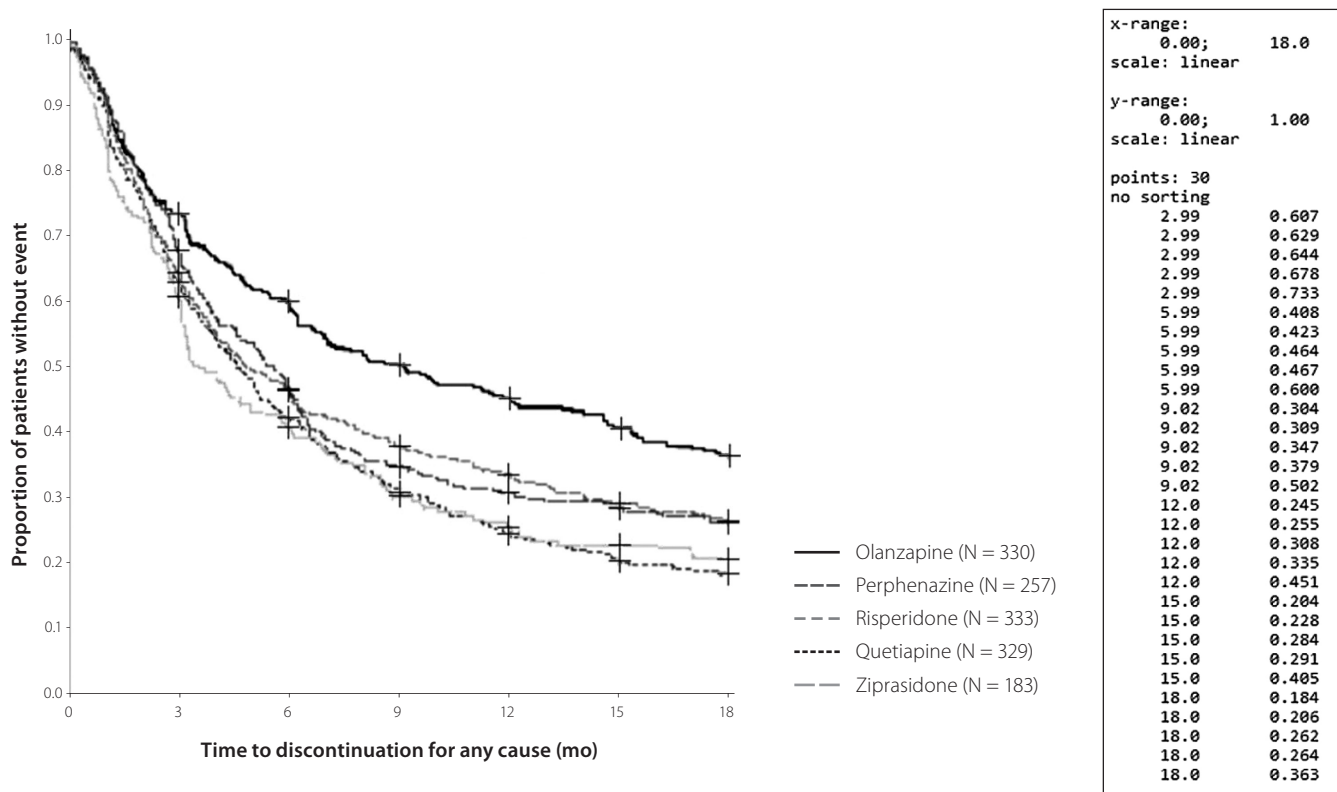


Figure 1. Kaplan-Meier curve of the discontinuation of treatment for any cause (Lieberman *et al.* (2005) modified).

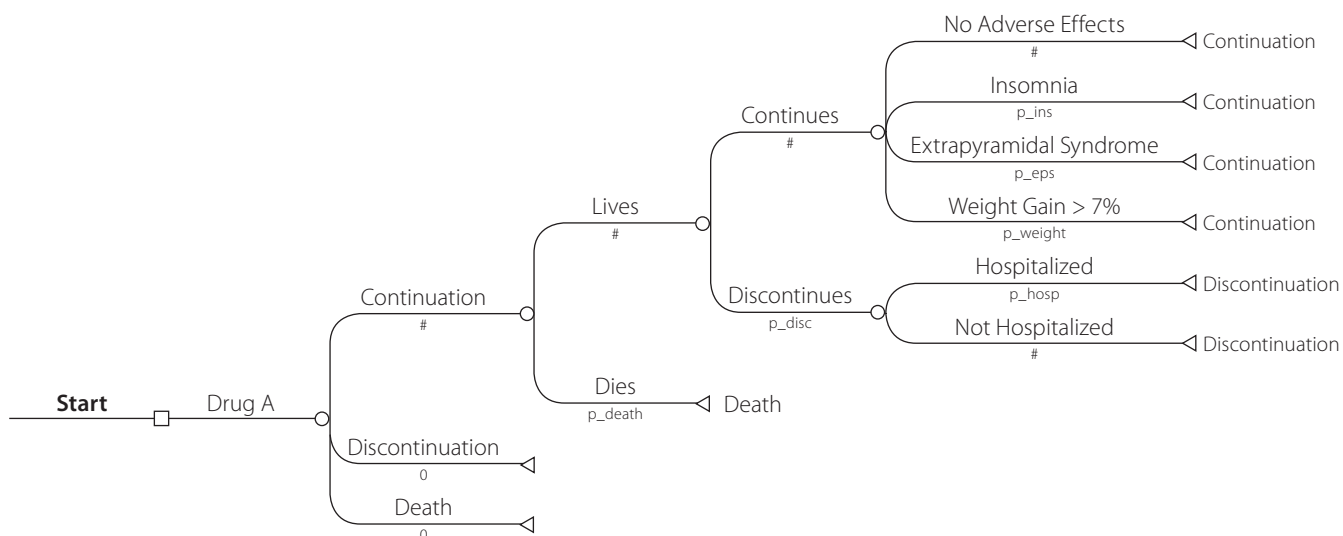


Figure 2. Schematic representation of the Markov Cycle Tree.

Table 1. Probabilities used for the construction of the Markov model per cycle

Drug	Value	Interval	Reference	
Mortality probability				
Risperidone	0,005601	0,004681	0,006724	IBGE; McGrath (2008); Tiihonen (2009)
Quetiapine	0,006122	0,004761	0,007892	IBGE; McGrath (2008); Tiihonen (2009)
Ziprasidone	0,006483	0,005561	0,007529	IBGE; McGrath (2008); Tiihonen (2009)
Olanzapine	0,003883	0,003206	0,004641	IBGE; McGrath (2008); Tiihonen (2009)
Hospitalization probability				
Risperidone	0,203804	0,183424	0,224185	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Quetiapine	0,245098	0,220588	0,269608	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Ziprasidone	0,226700	0,20403	0,24937	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Olanzapine	0,172684	0,155416	0,189953	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Weight gain > 7% probability				
Risperidone	0,14	0,126	0,154	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Quetiapine	0,16	0,144	0,176	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Ziprasidone	0,07	0,063	0,077	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Olanzapine	0,30	0,27	0,33	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Insomnia probability				
Risperidone	0,24	0,216	0,264	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Quetiapine	0,18	0,162	0,198	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Ziprasidone	0,30	0,27	0,33	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Olanzapine	0,16	0,144	0,176	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Extrapyramidal syndrome probability				
Risperidone	0,31	0,279	0,341	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Quetiapine	0,22	0,198	0,242	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Ziprasidone	0,27	0,243	0,297	Lieberman <i>et al.</i> (2005)
Olanzapine	0,27	0,243	0,297	Lieberman <i>et al.</i> (2005)

Table 2. Costs associated with the treatment of schizophrenia 2014 BRL (USD)

Cost	Interval	Reference	
Drugs	Risperidone 4 mg/day	\$25.20 (\$11.40) \$46.26 (\$20.93)	BPS; Lieberman <i>et al.</i> (2005); Stroup <i>et al.</i> , 2006; Stroup <i>et al.</i> (2007); McEvoy <i>et al.</i> (2006)
	Quetiapine 600 mg/day	\$245.70 (\$111.18) \$245.70 (\$111.18)	BPS; Lieberman <i>et al.</i> (2005); Stroup <i>et al.</i> (2006); Stroup <i>et al.</i> (2007); McEvoy <i>et al.</i> (2006); Newcomer <i>et al.</i> (2009); Sirota <i>et al.</i> (2006); Sacchetti <i>et al.</i> (2008); Riedel <i>et al.</i> (2007)
	Ziprasidone 120 mg/day	\$1,115.10 (\$504.57) \$1,162.58 (\$526.05)	BPS; Lieberman <i>et al.</i> (2005); Stroup <i>et al.</i> (2006); Li <i>et al.</i> (2012); Ou <i>et al.</i> (2013); Breier <i>et al.</i> (2005)
	Olanzapine 20 mg/day	\$60.30 (\$27.29) \$283.50 (128.28)	BPS; Lieberman <i>et al.</i> (2005); Stroup <i>et al.</i> (2006); Stroup <i>et al.</i> (2007); McEvoy <i>et al.</i> (2006); Li <i>et al.</i> (2012); Ou <i>et al.</i> (2013); Tollefson <i>et al.</i> (2001); Shafti <i>et al.</i> (2014)
Hospitalization	\$12,025.13 (\$5,441.24) \$14,697.38 (\$6,650.40)	Daltio <i>et al.</i> (2011) adjusted for 2014 values	
Adverse effects	Weight gain	\$18.90 (\$8.55) \$23.10 (\$10.45)	Oliveira (2014)
	EPS	\$14.40 (\$6.52) \$19.53 (\$8.84)	BPS
	Insomnia	\$9.63 (\$4.36) \$15.46 (7.00)	BPS

in the analysis. Sedation and somnolence are not always an undesirable effect of antipsychotic treatment. Lieberman *et al.* (2005) did not find significant difference between drugs in terms of suicide attempts or suicide ideation. There was no difference between groups in Qtc interval changes. Agranulocytosis happens mainly with clozapine, leading to drug discontinuation. The costs of laboratory tests and ambulatory treatment were considered equal to all drugs evaluated and were not included in the model, as the costs of drugs dispensable. Insomnia in schizophrenic patients is treated with the association of drugs. For the estimation of costs of insomnia, it was considered that half of the patients had an anticholinergic drug (prometazine) and half a benzodiazepine (clonazepam) prescribed. The cost of extrapyramidal syndrome was estimated with the association of biperiden, 2 mg/day. The average cost of hospitalization was considered equivalent for all evaluated treatments and extracted from Rodrigues (2015). The cost of weight gain was estimated from the data of treatment costs of obesity in Brazil, as studied by Oliveira (2013).

The purchase price of medication was extracted from the Brazilian Ministry of Health's database, *Banco de Preços em Saúde* (BPS). BPS is a tool that registers purchase prices of drugs and health products with information from public and private institutions. The cost per Markov cycle was obtained with the mean dose reported in the literature (Tollefson *et al.*, 2001; Breier *et al.*, 2005; Lieberman *et al.*, 2005; McEvoy *et al.*, 2006; Sirota *et al.*, 2006; Stroup *et al.*, 2006; Riedel *et al.*, 2007; Stroup *et al.*, 2007; Sacchetti *et al.*, 2008; Newcomer *et al.*, 2009; Li *et al.*, 2012; Ou *et al.*, 2013; Shafti & Gilanipoor, 2014). All cost data was adjusted for 2014 BRL and USD (1 USD =

2.21 BLR in 12/31/2014). A discount rate of 5% was adopted for costs and benefits as indicated by the Brazilian Ministry of Health (Brazil, 2009).

A deterministic univariate sensitivity analysis was conducted in the parameters hospitalization costs, discount rate and adverse events cost, and presented in a tornado diagram. Additionally, a probabilistic sensitivity analysis (PSA) was conducted. The uncertainty in probabilities and hospitalization, weight gain, insomnia and extrapyramidal syndrome costs were evaluated by the variation of $\pm 10\%$ in the point estimate.

This study was approved by the ethics committee of *Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais* (FHEMIG) under CAAE protocol: 01934812.8.0000.5119.

Results

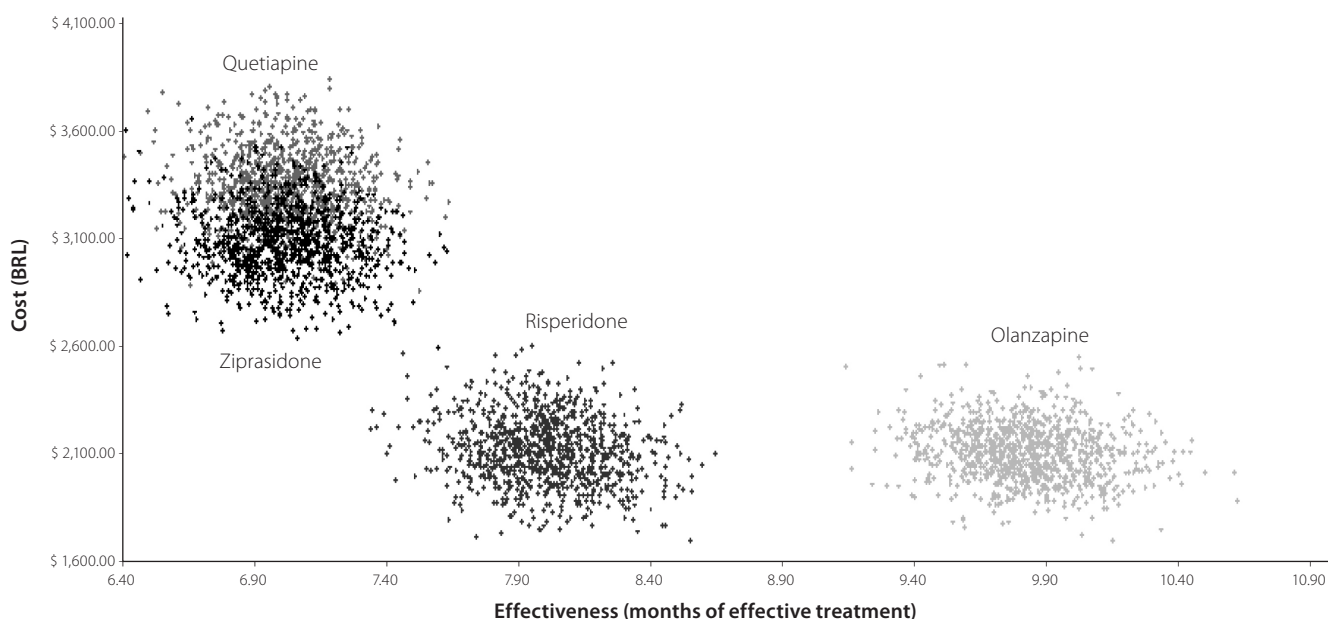
Olanzapine was considered the least costly option in the cost analysis, followed by risperidone, ziprasidone and quetiapine, respectively. Olanzapine was also considered more effective than the other antipsychotic drugs evaluated, followed by risperidone. Quetiapine and ziprasidone reported equivalent results of effectiveness. Risperidone was dominated by olanzapine, but also dominated the other two drugs evaluated. Ziprasidone was considered as effective as quetiapine, but with a lower cost, it was also considered dominant over quetiapine (Table 3). The scatter plot has shown complete separation between olanzapine and risperidone due to the difference of effectiveness. There was a superposition of cost values, demonstrating that, in some trials, the relationship

Table 3. Cost-effectiveness report between olanzapine, risperidone, quetiapine and ziprasidone in Brazil, 2014

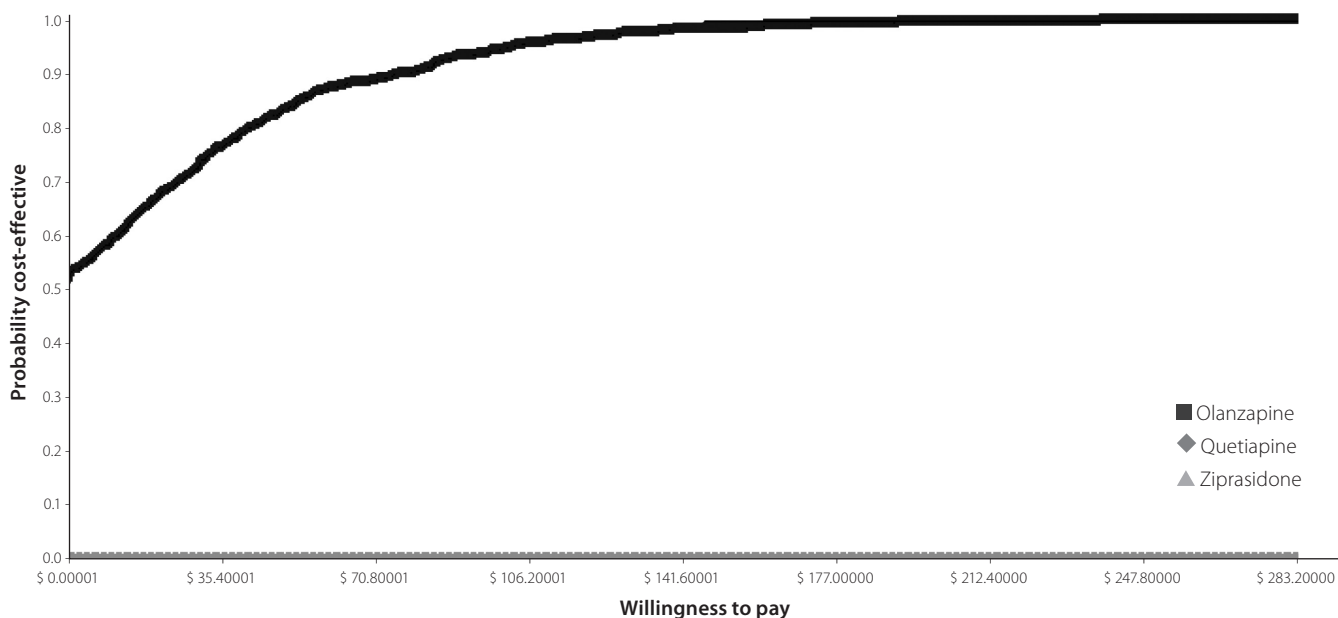
Strategy	Cost BRL (USD)	Incremental cost BRL (USD)	Effectiveness	Incremental Effectiveness	CER	ICER
Olanzapine	\$2,102.80 (\$951.49)	–	9.8	–	\$214.06 (\$96.86)	–
Risperidone	\$2,113.70 (\$956.43)	\$10.80 (\$4.89)	8	-1.8	\$264.01 (\$119.46)	Dominated
Ziprasidone	\$3,072.70 (\$1390.36)	\$969.90 (\$438.87)	7	-2.8	\$437.53 (\$197.98)	Dominated
Quetiapine	\$3,330.80 (\$1507.15)	\$1,228.00 (\$555.66)	7	-2.8	\$474.05 (\$214.50)	Dominated

between olanzapine and risperidone was not of dominance. Ziprasidone and quetiapine were isolated of risperidone and olanzapine, but not of each other. The cost-effectiveness relationship between ziprasidone and quetiapine varied between trials (Graph 1). Considering a null willingness-to-pay (WTP) for month of effective treatment, olanzapine was considered the optimal strategy in 51.8% of the trials and risperidone in 48.2%. Considering a WTP of 252.00 BRL (114.03 USD) *per* month of effective treatment, olanzapine was considered the optimal strategy in all trials. The null WTP means that a system would not be willing to pay anything for extra unit of effectiveness achieved with more effective strategies, which is not realistic. There is no consensus on the value of a month of effective treatment. Anyway, olanzapine was considered the optimal strategy under any WTP value. Ziprasidone and quetiapine were not considered cost-effective in comparison to risperidone and olanzapine in any trial (Graph 2).

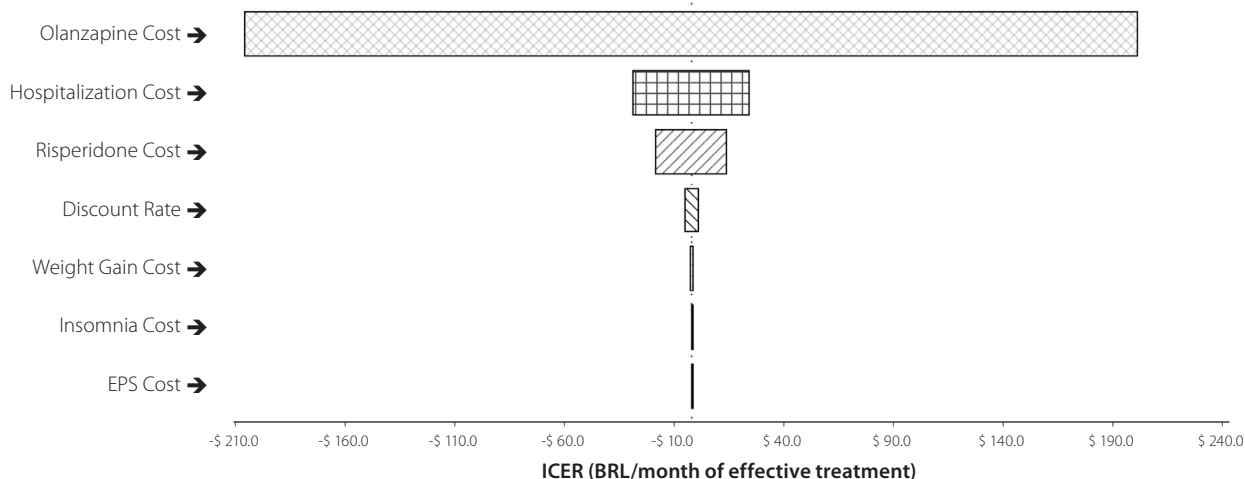
The deterministic sensitivity analysis, presented as a tornado diagram between risperidone and olanzapine, showed that the parameter that is more representative for the ICER between the drugs is olanzapine's price of purchase, followed by the costs of hospitalization and cost of risperidone. It can be observed that the price of purchase of olanzapine is capable of modifying the cost-effectiveness relationship between olanzapine and risperidone, from a situation where olanzapine is dominant to a situation that the decision has to be taken according to the ICER (Graph 3). The values of ICER presented, although, indicate that olanzapine would probably be considered the most cost-effective drug anyway. The probabilistic sensitivity analysis (PSA) demonstrated that, considering a null WTP, risperidone would be considered the optimal strategy in 50.4% of the trials. By increasing the WTP, olanzapine would progressively become more cost-effective until it was considered optimal in 100% of the trials at a WTP of 364,00 BRL (164.71 USD) *per* month of effective treatment (Graph 4).



Graph 1. Scatter plot of the cost-effectiveness relationship between olanzapine, risperidone, ziprasidone and quetiapine in the Brazilian public health system, 2014.



Graph 2. Acceptability curve between olanzapine, risperidone, quetiapine and ziprasidone. Risperidone was taken as base for the calculation, 2014.



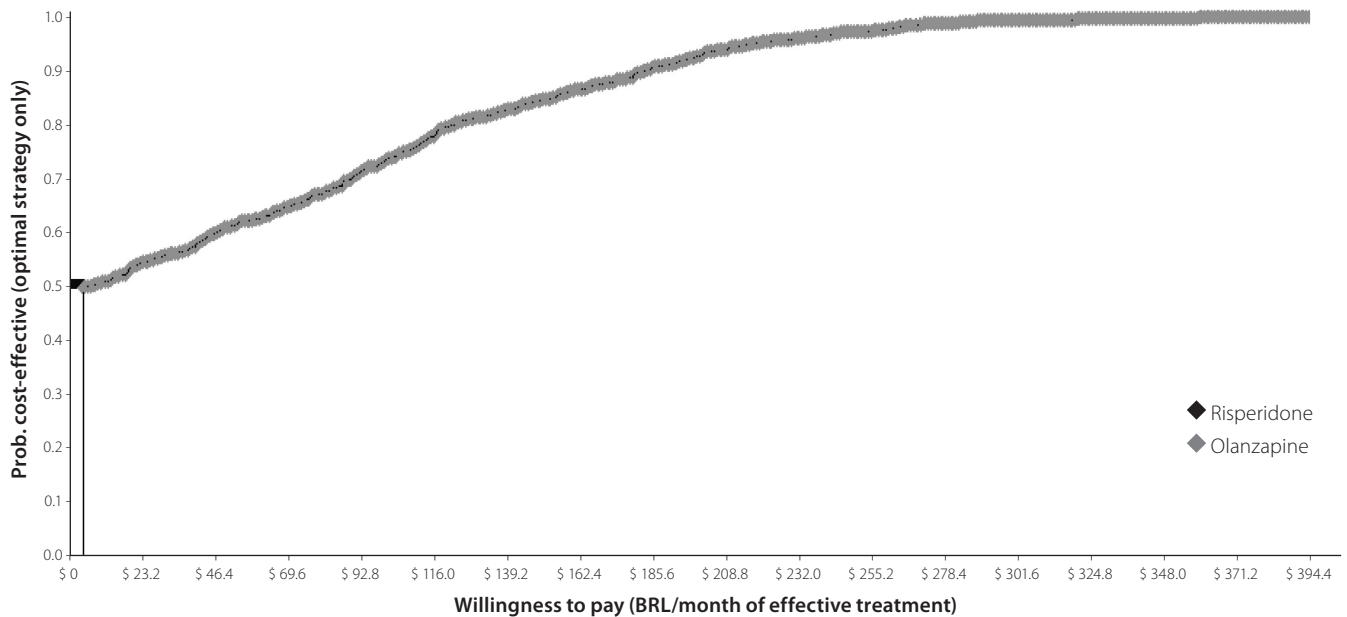
Graph 3. ICER Tornado Diagram between olanzapine and risperidone, 2014.

Discussion

Olanzapine was considered dominant over the other evaluated strategies. The analysis of the optimal choice indicated that olanzapine was considered optimal, considering a null WTP, in 51.8% of the trials. Increasing values of WTP progressively makes the chance of olanzapine to be optimal increase, achieving 100% at approximately 252.00 BRL (114.03 USD) *per* month of effective treatment. In the PSA, according to the uncertainty in cost variables, olanzapine was considered optimal in 49.6% of the trials, considering a null WTP. The chance of optimal choice of olanzapine achieved 100% at a WTP of 364,00 BRL (164.71 USD) *per* month of effective treatment.

The results have shown the importance of the costs of prescription of olanzapine and hospitalization costs for the ICER between the drugs, as observed by Barbosa (2015). Olanzapine was considered optimal with any WTP threshold.

Other five head-to-head economic evaluations, conducted in USA, Greece and Norway, considered olanzapine to be dominant over risperidone (Rosenheck *et al.*, 2006; Tunis *et al.*, 2006; Geitona *et al.*, 2008; Furiak *et al.*, 2009; Kim & Aas 2011). Six studies, conducted in USA, Canada, Mexico, Sweden and Vietnam, found risperidone to be dominant over olanzapine (Bounthavong & Okamoto 2007; Cooper *et al.*, 2008; Mould-Quevedo *et al.*, 2009; McIntyre *et al.*, 2010; Lindström *et al.*, 2011; Anh *et al.*, 2015). Other papers, from Slovenia, Canada,



Graph 4. Probabilistic Sensitivity Analysis between olanzapine, risperidone, quetiapine and ziprasidone, 2014.

USA, Belgium, Brazil, Spain and Germany, reported data that favor olanzapine or risperidone in the ICER analysis, depending on the WTP in the place of study (Obradovic *et al.*, 2007; Cooper *et al.*, 2008; Edwards *et al.*, 2008; Knapp *et al.*, 2008; De Ridder & De Graeve 2009; Lindner *et al.*, 2009; Ascher-Svanum *et al.*, 2012; Garcia-Ruiz *et al.*, 2012; O'Day *et al.*, 2013; Zeidler *et al.*, 2013). Only one other study conducted in Brazil evaluated the cost-effectiveness relationship between olanzapine and risperidone, and considered risperidone to be the optimal choice due to the high ICER of 1.329.394,88 US\$/QALY found (Lindner *et al.*, 2009).

Literature data are controversial in specify which drug is the most cost-effective between olanzapine and risperidone. Analyses favoring both drugs can be found. These analyses, however, vary in terms of outcomes, identified costs, model design, time horizon and data sources. Some authors suggest that the private funding of scientific work may be introducing bias in the analyses (Lexchin *et al.*, 2003; Bero *et al.*, 2007; Sismondo, 2008). Heres *et al.* (2006) observed that in head-to-head comparisons of antipsychotics, 90% of the papers present results that favors the sponsor. But with respect to the comparison of olanzapine and risperidone, there are non-funded studies that show results favoring one drug or the other (Rosenheck *et al.*, 2006; Bounthavong & Okamoto 2007; Obradovic *et al.*, 2007; Lindner *et al.*, 2009; Kim & Aas 2011; Anh *et al.*, 2015). Prospective design studies had difficulty to demonstrate significant difference between risperidone and olanzapine in terms of costs and outcomes. Apparently, this difficulty is associated to small samples, small real differences between the drugs and incapacity of the measurement instruments to capture small differences (Rosenheck

et al., 2006; Tunis *et al.*, 2006; De Ridder & De Graeve 2009). Studies that evaluate primarily discontinuation of treatment tend to favor olanzapine (Lieberman *et al.*, 2005; Stroup *et al.*, 2006; Stroup *et al.*, 2007; Kahn *et al.*, 2008). Hospitalizations and relapses are important direct costs of schizophrenia. Drugs that provide a decrease in the chance of hospitalization may show economic advantage over the others (Genduso & Haley 1997; Jones *et al.*, 2006; Daltio *et al.*, 2007). The prescription costs of olanzapine are higher when compared to risperidone, but the treatment costs can be influenced by the costs of hospitalization and treatment of adverse events, favoring olanzapine (Rosenheck *et al.*, 2006; Tunis *et al.*, 2006; Bounthavong & Okamoto, 2007; Obradovic *et al.*, 2007; Geitona *et al.*, 2008; Furiak *et al.*, 2009; Ascher-Svanum *et al.*, 2012).

Comparing olanzapine to quetiapine or ziprasidone, the international analyses tend to favor olanzapine, as observed. Five papers, from Slovenia, Greece and USA, considered olanzapine dominant over quetiapine (Obradovic *et al.*, 2007; Geitona *et al.*, 2008; Knapp *et al.*, 2008; Furiak *et al.*, 2009; O'Day *et al.*, 2013). Only one study, from Canada and funded by Pfizer, found quetiapine to be dominant over olanzapine (McIntyre *et al.*, 2010). Other studies, conducted in USA, China and Germany, reported ICER results that, in general, favor olanzapine (Rosenheck *et al.*, 2006; Edwards *et al.*, 2008; Yang *et al.*, 2009; Zeidler *et al.*, 2013). Five studies, from Slovenia, USA and Greece, found olanzapine to be dominant over ziprasidone (Rosenheck *et al.*, 2006; Obradovic *et al.*, 2007; Edwards *et al.*, 2008; Geitona *et al.*, 2008; Furiak *et al.*, 2009). Two studies, conducted in Mexico and Canada and sponsored by Pfizer, considered ziprasidone dominant over olanzapine (Mould-Quevedo *et al.*, 2009; McIntyre *et al.*, 2010)

and one study found ziprasidone to be less effective and less costly, with ICER that favored olanzapine (O'Day *et al.*, 2013). There is consistent evidence that olanzapine provokes more metabolic effects than other antipsychotic drugs (McQuade *et al.*, 2004; Breier *et al.*, 2005; Lieberman *et al.*, 2005; Chiu *et al.*, 2006; Rosenheck *et al.*, 2006; Fleischhacker *et al.*, 2009; Kane *et al.*, 2009; Alvarez *et al.*, 2012; Ou *et al.*, 2013; Zhang & Lan 2014). In general, analyses that focus on the metabolic profile of the drugs tend to disfavor olanzapine in comparison to other medication (Colombo *et al.*, 2008; McIntyre *et al.*, 2010). Observational prospective design work also tends to disfavor olanzapine (Cooper *et al.*, 2008; De Ridder & De Graeve 2009). That happens due to olanzapine to be considered as a third option for the treatment of schizophrenia in some algorithms for its worse metabolic profile. Anyway, a cohort-based economic analysis funded by Eli Lilly found advantage for olanzapine in comparison to quetiapine and risperidone (Knapp *et al.*, 2008).

Risperidone was found to be dominated by olanzapine, but was also considered dominant over the other drugs. The international cost-effectiveness analyses consistently favor risperidone over quetiapine and ziprasidone. Six studies, conducted in Slovenia, USA, Greece and Canada, reported dominance of risperidone over quetiapine (Obradovic *et al.*, 2007; Edwards *et al.*, 2008; Geitona *et al.*, 2008; Furiak *et al.*, 2009; McIntyre *et al.*, 2010; O'Day *et al.*, 2013) and three studies, from USA, Germany and Europe, reported lower costs and effectiveness for risperidone (Rosenheck *et al.*, 2006; Knapp *et al.*, 2008; Zeidler *et al.*, 2013). Five papers, from Slovenia, USA and Greece, reported dominance of risperidone over ziprasidone (Obradovic *et al.*, 2007; Edwards *et al.*, 2008; Geitona *et al.*, 2008; Furiak *et al.*, 2009; O'Day *et al.*, 2013). One study, conducted in Mexico and sponsored by Pfizer, considered risperidone dominated by ziprasidone (Mould-Quevedo *et al.*, 2009). Two other papers, from Canada and USA, reported lower costs and effectiveness for risperidone in comparison to ziprasidone. One of these was funded by Pfizer and presented results that favored risperidone (Rosenheck *et al.*, 2006; McIntyre *et al.*, 2010), but did not use that result in the conclusion.

The results of effectiveness were found to be equivalent between ziprasidone and quetiapine. However, the total cost of ziprasidone treatment were considered inferior, indicating the dominance of ziprasidone over quetiapine as well. The evaluation of the international evidence tends to favor ziprasidone over quetiapine, in a qualitative analysis. Four papers, from USA, Slovenia and Canada, presented results indicating the dominance of ziprasidone over quetiapine (Obradovic *et al.*, 2007; Furiak *et al.*, 2009; McIntyre *et al.*, 2010; O'Day *et al.*, 2013). Two studies, conducted in USA, found quetiapine to be dominant over ziprasidone (Rosenheck *et al.*, 2006; Edwards *et al.*, 2008) and one, conducted in Greece, found

quetiapine to be more effective and costly, with ICER favoring ziprasidone (Geitona *et al.*, 2008). In general, ziprasidone is only shown to be cost-effective compared to olanzapine and risperidone in studies sponsored by Pfizer. Ziprasidone leads to worse efficacy outcomes than risperidone and olanzapine, but it provokes less weight gain and cholesterol increase than olanzapine, risperidone and quetiapine (Komossa *et al.*, 2009) that can be of interest to treat schizophrenic patients with dyslipidemia, hypertension, overweight and metabolic syndrome. Quetiapine is also found to be inferior to other SGAs in terms of efficacy; however, it provokes less movement disorders, weight gain and glucose increase than olanzapine, less movement disorders and prolactin elevation than risperidone and less extrapyramidal effects and prolactin elevation than ziprasidone (Asmal *et al.*, 2013). These characteristics can be useful for specific groups of patients, justifying its use in lower levels, as reported by Barbosa (2015). The author observed that, in Brazil, between 2000 and 2010, risperidone was the most prescribed SGA (37%), followed by olanzapine (35%), quetiapine (16%), ziprasidone (8%) and clozapine (5%).

Economic models are subjected to limitations associated with imprecision and bias, quality of the data source, impossibility to assess all clinical aspects of a scenario and the skepticism of the health professionals (Revicki, 1997). The time horizon of 18 months is too short to evaluate the future costs of metabolic effects and to discuss the long-term effectiveness of the drugs. There is no assurance that the short-term results of efficacy and effectiveness studies would represent the long-term effectiveness of antipsychotics (Garcia-Ruiz *et al.*, 2012). The high occurrence of discontinuation of treatment is already an indicator that the effectiveness of the drugs is limited. Patients on olanzapine showed the lower level of discontinuation between the evaluated drugs and also the lower rate of hospitalization, which leads to the conclusion that it might be the most effective SGA analyzed (Lieberman *et al.*, 2005). The cost of the treatment of obesity was extracted from the work of Oliveira (2013) that reported data from the Brazilian Ministry of Health. The costs absorbed by state and local health departments were not evaluated. The prescription costs, calculated through the values reported in BPS, may not be the best representation of the real value paid by state health departments because of the low number of purchases registered. It would not be realistic to imagine that after the first discontinuation of treatment the patient would not use another drug, but we stopped the model there so the analysis of the main drugs did not get damaged by other drugs data.

The cost of prescription of olanzapine are high when compared to risperidone, however, due to the lower probability of hospitalization and favorable adverse effects profile, the total costs of the olanzapine treatment are lower. Ziprasidone and quetiapine costs were also considered high when compared to olanzapine, mainly due to the high costs of prescription

and hospitalization. Olanzapine was considered more effective than the other evaluated drugs. In conclusion, olanzapine was found to be the dominant strategy for the treatment of schizophrenia when compared to risperidone, quetiapine and ziprasidone, in Brazil. However, sensitivity analysis has shown that the cost-effectiveness relationship between olanzapine and risperidone can be modified by the price of purchase of olanzapine, leaving the decision of optimality to the ICER and WTP analysis. Due to the low values of ICER showed in the sensitivity analysis and PSA, olanzapine can be considered the most cost-effective strategy evaluated.

Acknowledgements

This study was conducted with operational support of *Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais* (FHEMIG) and *Grupo de Pesquisa de Farmacoepidemiologia* of UFMG. It was funded by the Brazilian research promoting organizations *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq) and *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais* (FAPEMIG). No pharmaceutical industries contributed with any resources. The authors declare to have no conflicts of interest that could influence the results of this study.

References

- Alvarez E, Bernardo M, Casares JRG, Montejo AL. Ziprasidone versus olanzapine in the weight gain associated with the treatment of schizophrenia: A six-month double-blind randomized parallel group study. *Eur J Psychiatr*. 2012;26(4):248-59.
- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition (DSM-IV). Washington, American Psychiatric Association, 1994.
- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth edition (DSM-5). Washington, American Psychiatric Association, 2013.
- Anh NQ, Linh BN, Ha NT, Phanthunane P, Huong NT. Schizophrenia interventions in Vietnam: primary results from a cost-effectiveness study. *Glob Public Health*. 2015;10 Suppl 1:S21-39.
- Ascher-Svanum H, Furiak NM, Lawson AH, Klein TM, Smolen LJ, Conley RR, et al. Cost-effectiveness of several atypical antipsychotics in orally disintegrating tablets compared with standard oral tablets in the treatment of schizophrenia in the United States. *J Med Econ*. 2012;15(3):531-47.
- Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
- Barbosa WB. Gastos com antipsicóticos atípicos, serviços ambulatoriais e hospitalares no tratamento da esquizofrenia: uma coorte de onze anos no Brasil. *Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais [Dissertation]*, 2015.
- Behan C, Kennelly B, O'Callaghan E. The economic cost of schizophrenia in Ireland: a cost of illness study. *Irish J Psychol Med*. 2008;25(3):80-7.
- Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med*. 2007;4(6):e184.
- Bounthavong M, Okamoto MP. Decision analysis model evaluating the cost-effectiveness of risperidone, olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia. *J Eval Clin Pract*. 2007;13(3):453-60.
- Brandão CMR, Guerra-Jr AA, Cherchiglia ML, Andrade EIG, Almeida AM, Silva GD, et al. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com Medicamentos de Alto Custo: Uma Análise Centrada no Paciente. *Value Health*. 2011;14(5):S71-7.
- Brazil. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília, Ministério da Saúde, 2009.
- Brazil. Portaria nº. 364, de 9 de abril de 2013. M. d. Saúde. Brasília: Imprensa Nacional, 2013.
- Breier A, Berg PH, Thakore JH, Naber D, Gattaz WF, Cavazzoni P, et al. Olanzapine versus ziprasidone: results of a 28-week double-blind study in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2005;162(10):1879-87.
- Chiu CC, Chen KP, Liu HC, Lu ML. The early effect of olanzapine and risperidone on insulin secretion in atypical-naive schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(5):504-7.
- Colombo GL, Caruggi M, Di Matteo S, Rossi A. An economic evaluation of aripiprazole vs olanzapine adapted to the Italian setting using outcomes of metabolic syndrome and risk for diabetes in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(5):967-76.
- Cooper D, Moisan J, Abdous B, Grégoire JP. A population-based cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone among ambulatory patients with schizophrenia. *Can J Clin Pharmacol*. 2008;15(3):e385-97.
- Daltio CS, Mari JJ, Ferraz MB. Overview about pharmacoeconomics analysis and burden-of-illness in schizophrenia. *Rev Psiquiatr Clín*. 2007;34(supl.2):208-12.
- Davies LM, Lewis S, Jones PB, Barnes TR, Gaughran F, Hayhurst K, et al.; CUTLASS team. Cost-effectiveness of first- v. second-generation antipsychotic drugs: results from a randomised controlled trial in schizophrenia responding poorly to previous therapy. *Br J Psychiatry*. 2007;191:14-22.
- De Ridder A, De Graeve D. Comparing the cost effectiveness of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia using the net-benefit regression approach. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(1):69-80.
- Edwards NC, Pesa J, Meletiche DM, Engelhart L, Thompson AK, Sherr J, et al. One-year clinical and economic consequences of oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(12):3341-55.
- Fleischhacker WW, McQuade RD, Marcus RN, Archibald D, Swanink R, Carson WH. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2009;65(6):510-7.
- Furiak NM, Ascher-Svanum H, Klein RW, Smolen LJ, Lawson AH, Conley RR, et al. Cost-effectiveness model comparing olanzapine and other oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in the United States. *Cost Eff Resour Alloc*. 2009;7:4.
- Garcia-Ruiz AJ, Perez-Costillas L, Montesinos AC, Alcalde J, Oyaquiez I, Casado MA. Cost-effectiveness analysis of antipsychotics in reducing schizophrenia relapses. *Health Econ Rev*. 2012;2(1):8.
- Geitona M, Kousoulakou H, Ollandezos M, Athanasakis K, Papanicolaou S, Kyriopoulos I. Costs and effects of paliperidone extended release compared with alternative oral antipsychotic agents in patients with schizophrenia in Greece: a cost effectiveness study. *Ann Gen Psychiatry*. 2008;7:16.
- Genduso LA, Haley JC. Cost of illness studies for schizophrenia: components, benefits, results, and implications. *Am J Manag Care*. 1997;3(6):873-7.
- Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):185-94.

- Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(10):1079-87.
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008;371(9618):1085-97.
- Kane JM, Osuntokun O, Kryzhanovskaya LA, Xu W, Stauffer VL, Watson SB, et al. A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(4):572-81.
- Kim K, Aas E. Cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone in Norway. *J Ment Health Policy Econ*. 2011;14(3):125-35.
- Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2004;30(2):279-93.
- Knapp M, Windmeijer F, Brown J, Kontodimas S, Tziveleki S, Haro JM, et al. Cost-utility analysis of treatment with olanzapine compared with other antipsychotic treatments in patients with schizophrenia in the pan-European SOHO study. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(4):341-58.
- Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Bhoopathi PS, Kissling W, et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006627.
- Lay B, Nordt C, Rössler W. Trends in psychiatric hospitalisation of people with schizophrenia: a register-based investigation over the last three decades. *Schizophr Res*. 2007;97(1-3):68-78.
- Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003;326(7400):1167-70.
- Li YM, Zhao JP, Ou JJ, Wu RR. Efficacy and tolerability of ziprasidone vs. olanzapine in naive first-episode schizophrenia: a 6-week, randomized, open-label, flexible-dose study. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45(5):177-81.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-23.
- Lindner LM, Marasciulo AC, Farias MR, Grohs GE. Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System. *Rev Saude Publica*. 2009;43 Suppl 1:62-9.
- Lindström E, Eberhard J, Fors BM, Hansen K, Sapin C. A pharmacoeconomic analysis of sertindole in the treatment of schizophrenia in Sweden. *Nord J Psychiatry*. 2011;65(6):403-13.
- Liu-Seifert H, Ascher-Svanum H, Osuntokun O, Jen KY, Gomez JC. Change in level of productivity in the treatment of schizophrenia with olanzapine or other antipsychotics. *BMC Psychiatry*. 2011;11:87.
- Machado MA, Acurcio Fde A, Brandão CM, Faleiros DR, Guerra AA Jr, Cherchiglia ML, et al. Judicialization of access to medicines in Minas Gerais state, Southeastern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2011;45(3):590-8.
- Mari JJ, Leitão RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(suppl. 1):15-7.
- McEvoy JP. The costs of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 14:4-7.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):600-10.
- McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*. 2008;30:67-76.
- McIntyre RS, Cragin L, Sorensen S, Naci H, Baker T, Roussy JP. Comparison of the metabolic and economic consequences of long-term treatment of schizophrenia using ziprasidone, olanzapine, quetiapine and risperidone in Canada: A cost-effectiveness analysis. *J Eval Clin Pract*. 2010;16(4):744-55.
- McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 18:47-56.
- Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am*. 2007;30(3):323-38.
- Mould-Quevedo J, Contreras-Hernández I, Verduzco W, Mejía-Aranguré JM, Garduño-Espinosa J. Cost-effectiveness simulation analysis of schizophrenia at the Instituto Mexicano del Seguro Social: Assessment of typical and atypical antipsychotics. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2009;2(3):108-18.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management*, 2014.
- Newcomer JW, Ratner RE, Eriksson JW, Emsley R, Meulien D, Miller F, et al. A 24-week, multicenter, open-label, randomized study to compare changes in glucose metabolism in patients with schizophrenia receiving treatment with olanzapine, quetiapine, or risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(4):487-99.
- O'Day K, Rajagopalan K, Meyer K, Pikalov A, Loebel A. Long-term cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia in the US. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:459-70.
- Obradovic M, Mrhar A, Kos M. Cost-effectiveness of antipsychotics for outpatients with chronic schizophrenia. *Int J Clin Pract*. 2007;61(12):1979-88.
- Oliveira ML. Estimativa dos custos da obesidade para o Sistema Único de Saúde do Brasil. Brasília: Universidade de Brasília [Thesis], 2013.
- Ou JJ, Xu Y, Chen HH, Fan X, Gao K, Wang J, et al. Comparison of metabolic effects of ziprasidone versus olanzapine treatment in patients with first-episode schizophrenia. *Psychopharmacology*. 2013;225(3):627-35.
- Park T, Kuntz KM. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Value Health*. 2014;17(4):310-9.
- Revicki DA. Methods of pharmacoeconomics evaluation of psychopharmacologic therapies for patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 1997;22(4):256-66.
- Riedel M, Müller N, Spellmann I, Engel RR, Musil R, Valdevit R, et al. Efficacy of olanzapine versus quetiapine on cognitive dysfunctions in patients with an acute episode of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;257(7):402-12.
- Rodrigues LSM. Perfil e custos de hospitalização de pacientes com esquizofrenia no sistema único de saúde. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais [Dissertation], 2015.
- Rosenheck RA, Leslie DL, Sindelar J, Miller EA, Lin H, Stroup TS, et al. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2006;163(12):2080-9.
- Sacchetti E, Valsecchi P, Parrinello G. A randomized, flexible-dose, quasi-naturalistic comparison of quetiapine, risperidone, and olanzapine in the short-term treatment of schizophrenia: the QUERISOLA trial. *Schizophr Res*. 2008;98(1-3):55-65.
- Shafti SS, Gilanipoor M. A Comparative Study between Olanzapine and Risperidone in the Management of Schizophrenia. *Schizophr Res Treatment*. 2014(2014):307202.

- Sirota P, Pannet I, Koren A, Tchernichovsky E. Quetiapine versus olanzapine for the treatment of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21(4):227-34.
- Sismondo S. Pharmaceutical company funding and its consequences: a qualitative systematic review. *Contemp Clin Trials*. 2008;29(2):109-13.
- Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Capuano GA, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. *Am J Psychiatry*. 2007;164(3):415-27.
- Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):611-22.
- Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009;374(9690):620-7.
- Tollefson GD, Birkett MA, Kiesler GM, Wood AJ. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol Psychiatry*. 2001;49(1):52-63.
- Tunis SL, Faries DE, Nyhuis AW, Kinon BJ, Ascher-Svanum H, Aquila R. Cost-effectiveness of olanzapine as first-line treatment for schizophrenia: results from a randomized, open-label, 1-year trial. *Value Health*. 2006;9(2):77-89.
- World Health Organization (WHO). Schizophrenia and public health. Geneva, World Health Organization, 1998.
- Yang L, Li M, Tao LB, Zhang M, Nicholl MD, Dong P. Cost-effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative atypical antipsychotic agents in patients with schizophrenia in China. *Value Health*. 2009;12(Suppl 3):S66-9.
- Zeidler J, Mahlich J, Greiner W, Heres S. Cost effectiveness of paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia in Germany. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;11(5):509-21.
- Zhang S, Lan G. Prospective 8-week trial on the effect of olanzapine, quetiapine, and aripiprazole on blood glucose and lipids among individuals with first-onset schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2014;26(6):339-46.

Prevalência de risco moderado e alto de aspiração em pacientes hospitalizados e custo-efetividade da aplicação de protocolo preventivo

Prevalence of moderate and high risk of aspiration in hospitalized patients and cost-effectiveness of a preventive protocol application

Ana Elizângela do Monte Almeida¹, Antônia Célia de Castro Alcântara¹, Francisca Amisterlane Mota de Lima¹, Hermano Alexandre Lima Rocha², Jair Rodrigues Cremonin Junior¹, Henrique Jorge Maia Costa¹

DOI: 10.21115/JBES.v8.n3.p216-220

Palavras-chave:

prevenção, epidemiologia, broncoaspiração

Keywords:

prevention, epidemiology, pulmonary aspiration

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi estimar a prevalência de risco de broncoaspiração e a verificação do custo-efetividade da aplicação de protocolo preventivo. **Métodos:** Realizou-se estudo transversal de base hospitalar com amostra aleatória simples, seguido de análise estatística de associação e econômica do tipo árvore de decisão e custo-efetividade. **Resultados:** Verificou-se que a prevalência de risco de broncoaspiração é alta em hospitais gerais de grande porte, com a magnitude de 56%, e que a aplicação de protocolo preventivo com avaliação precoce de fonoaudiologista é custo-efetiva, com ganho de quase R\$ 900,00 por internação hospitalar, além de redução de 0,15 dia de internação também por paciente, com razão de custo-efetividade incremental de economia de R\$ 5.607,83. **Conclusão:** Conclui-se que a adoção de programa preventivo com a participação de fonoaudiólogos é altamente custo-efetiva.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to estimate the prevalence of risk of aspiration and analysis of the cost effectiveness of the implementation of a preventive protocol. **Methods:** A cross-sectional study of hospital base with simple random sample, followed by statistical analysis of association and economic cost-effectiveness analysis using a decision tree. **Results:** It was found that the prevalence of risk of aspiration is high in general hospitals, with the magnitude of 56%, and that the implementation of preventive protocol with early evaluation of speech therapy is cost effective, with a gain of almost R\$ 900.00 per hospitalization, as well as a reduction of 0.15 days of hospitalization also per patient, with incremental cost-effectiveness ratio of R\$ 5,607.83 of economy. **Conclusion:** It is concluded that the adoption of preventive program with participation of speech therapy is highly cost-effective.

Recebido em: 29/09/2016 Aprovado para publicação em: 21/11/2016

1. Hospital Regional da Unimed de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil.

2. Centro Universitário Unichristus, Fortaleza, CE, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Hospital Regional da Unimed de Fortaleza.

Financiamento: Não houve financiamento externo para este manuscrito.

Conflitos de interesse: Todos os autores indicaram que não têm potenciais conflitos de interesse a divulgar.

Autor correspondente: Hermano Alexandre Lima Rocha. Centro Universitário Unichristus – ISEC. Rua João Adolfo Gurgel, 133, Fortaleza, CE, Brasil. CEP: 60192-345. Telefones: +55 (85) 3265-8100 / (85) 98812-8807. E-mails: hermano@ufc.br; hermanoalexandre@gmail.com

Introdução

A broncoaspiração ocorre quando o paciente sofre inalação do conteúdo da boca ou do estômago para a laringe e trato respiratório inferior do pulmão. Embora nem todos os eventos de aspiração levem a pneumonia, alguns pacientes estão em alto risco de desenvolver pneumonia após a aspiração (Ribaud e Grace, 1971; Feinberg *et al.*, 1990; Marik, 2011). Após a lesão, células epiteliais e macrófagos alveolares secretam mediadores químicos, atraindo e ativando neutrófilos, que por sua vez liberam proteases e oxidantes, degradando a unidade alveolocapilar. A aspiração pode levar a uma variedade de doenças, tais como pneumonia infecciosa, pneumonite química ou síndrome da angústia respiratória, com morbidade e mortalidade significativas (Beck-Schimmer e Bonvini, 2011). A prevalência estimada de aspiração em hospitais em alimentação por sondas é de cerca de 4% (Mullan *et al.*, 1992).

Existem várias situações no paciente internado que aumentam o risco de broncoaspiração e há várias medidas de prevenção que podem ser tomadas no sentido de amenizar esse risco (Mullan *et al.*, 1992; Pick *et al.*, 1996). Fatores predisponentes específicos para broncoaspiração se baseiam essencialmente no risco de alta frequência e/ou grande volume de dieta enteral administrada (Mullan *et al.*, 1992; Dibardino e Wunderink, 2015). Além disso, os fatores que influenciam a flora bacteriana levando à colonização por patógenos mais virulentos, que são mais propensos a subjugar os mecanismos de proteção normal, também explicam a elevada taxa de conversão da broncoaspiração em pneumonia (Dibardino e Wunderink, 2015).

A pneumonia hospitalar por broncoaspiração (PHB) é a segunda infecção hospitalar mais comum em adultos nos Estados Unidos e está associada com alta mortalidade e morbidade (Baine *et al.*, 2001; Lanspa *et al.*, 2013). Levantamentos recentes estimam que a PHB responda por 15% a 18% de todas as pneumonias hospitalares e pode aumentar o tempo de internação de um paciente em média de 7 a 9 dias por paciente (Marik, 2001; Kozlow *et al.*, 2003), e os custos são superiores a US\$ 13,932 por caso de PHB (Fuller *et al.*, 2009).

Os profissionais da equipe multidisciplinar (enfermeiros, médicos, fisioterapeutas e fonoaudiólogos) podem realizar ações preventivas visando à diminuição das ocorrências de broncoaspiração e à minimização dos riscos aos quais o paciente está exposto. Estudos sugerem que a higiene bucal diária para pacientes alimentados por sondas reduziu a incidência de pneumonia (Maeda e Akagi, 2014). Modificações na dieta com adequações de acordo com a criticidade do paciente também estão entre as medidas preventivas, e a elevação da cama em 45° é item básico dos cuidados com pacientes de risco (Saez de la Fuente *et al.*, 2016).

Não foram encontrados estudos brasileiros que verifiquem a magnitude do problema nem a prevalência de bron-

coaspiração nas instituições hospitalares brasileiras, assim como nenhum artigo nacional ou internacional que verifique o risco de broncoaspiração em pacientes hospitalizados em um hospital geral de grande porte. Nesse contexto, justificam-se a realização de um estudo de prevalência de risco de broncoaspiração e a verificação do custo-efetividade da aplicação de protocolo preventivo.

Métodos

Tipo de estudo

Foi inicialmente um estudo transversal de prevalência. Em seguida, realizou-se um estudo econômico de impacto orçamentário em uma coorte hipotética com dados primários e secundários. Por fim, mediu-se a efetividade em estudo do tipo antes e depois com medição ecológica do número de eventos.

Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital Regional da Unimed, um hospital de nível terciário, com cerca de 300 leitos entre unidades fechadas e abertas, atendendo pacientes adultos e pediátricos da rede suplementar de saúde. Realiza cirurgias eletivas e obstétricas e possui laboratório e serviço de imagem 24 horas.

População do estudo

Participaram do estudo todos os pacientes, de ambos os sexos, internados no hospital no dia da realização do corte transversal nas unidades abertas. As análises de custo-efetividade foram feitas de forma ecológica utilizando dados dos pacientes com essas mesmas características que internem no período de 12 meses após o início do estudo.

Delineamento do estudo

Foram selecionados todos os pacientes adultos internados em unidades abertas de ambos os sexos em determinado dia. Aplicou-se questionário constante de dez perguntas que visava medir o risco de o paciente desenvolver uma aspiração. Foram considerados de risco moderado a alto os pacientes que somassem pontuação maior que seis no instrumento de avaliação. Esses pacientes receberam visita da fonoaudiologia, que orientou medidas educativas.

Amostragem

Realizou-se amostragem aleatória simples com seleção de 66 pacientes, o que garantiu um poder de 90% a um nível de significância de 5% para identificação de prevalências de até 30% com precisão absoluta de 10.

Variáveis

As perguntas feitas para definição do risco de broncoaspiração são descritas no Quadro 1.

Quadro 1. Questões utilizadas para avaliar o risco de broncoaspiração

Alimenta-se mal?
Apresenta alguma condição prévia de risco para broncoaspiração? Por exemplo, sonolência? (Glasgow \leq 12)
Escorre alimento pela boca? (Ausência de vedamento labial)
Há impressão de que a velocidade de deglutição do paciente está reduzida? (Tempo demorado para deglutição)
Há movimentos compensatórios? (Movimenta a cabeça para poder deglutir)
Há resíduos em cavidade oral? (Permanece comida na boca)
Há tosse com líquidos?
Há tosse e engasgo com líquidos?
A alimentação é realizada por sonda enteral ou orogástrica? Sim ou não (se sim, vale 3 pontos)

Além dessas, também foram coletadas variáveis de idade, gênero, comorbidades, unidade de internação e tempo de internação.

Coleta de dados

Os pesquisadores fizeram a coleta dos dados nas unidades hospitalares com auxílio de enfermeiras da unidade treinadas e disponibilizadas especificamente para esse fim. Os questionários foram impressos em papel e os pacientes, visitados à beira do leito para coleta das informações. Posteriormente, uma secretária treinada fez a passagem dos dados consolidados para o computador por meio de máscara criada com essa finalidade.

Controle de qualidade

Dez por cento dos questionários foram reaplicados no mesmo dia pelos pesquisadores principais da pesquisa.

Análise dos dados

Os dados foram alimentados com auxílio do programa Epi Info 7 for Windows. Em seguida, estimou-se a prevalência de pacientes em risco de broncoaspiração com cálculo de razão de prevalência simples. Foram também obtidas medidas de frequência e de tendência central das variáveis e do risco por unidade e por idade dos pacientes e comparadas proporções com o teste de Qui-quadrado. Foi feito o cálculo do impacto orçamentário estimado do projeto e, com auxílio do programa TreeAge, Treeage Inc, modelou-se uma árvore de decisão para estimativa do custo-efetividade da implementação do protocolo.

Aspectos éticos

Este projeto de pesquisa está em conformidade com a Resolução 466/12 e foi submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, sendo aprovado sob o protocolo 50026515.6.0000.5054.

Resultados

Do total dos pacientes triados, quase metade apresentou baixo risco (43,94%). Em seguida, foram aqueles que apresentaram risco alto (36,36%) e, com menor valor, aqueles com risco moderado (19,70%) (Figura 1). Considerou-se um programa de prevenção em que pacientes com risco moderado e alto fossem visitados por fonoaudiólogos. O número absoluto geral esperado de necessidade de avaliações baseado no número de leitos de um hospital de 100 leitos e nesses percentuais seria de 56,06 (IC 95 45,62 e 66,55); ou, se for convertido em termos financeiros, com o custo de uma sessão de fonoaudiologia hospitalar em R\$ 100,00, conforme definição em assembleia do Sindicato dos Fonoaudiólogos do Estado do Paraná (Sinfopar), seria R\$ 5.606,00. Levando-se em conta um tempo médio de permanência hospitalar de quatro dias, pode-se calcular que, a cada mês, o custo estimado é de R\$ 42.045,00.

Do total da amostra de 66 pacientes triados, verificou-se maior prevalência do risco de broncoaspiração no sexo feminino (57,58%) do que masculino (42,42%), o que pode estar relacionado com a maior incidência de doenças de bases e comorbidades em mulheres na idade adulta. As comorbidades da amostra foram agrupadas por sistemas fisiológicos e representadas no resultado da triagem. Percebe-se a maior incidência da broncoaspiração em pacientes com neuropatias, em seguida de diabetes e, por último, as cardiopatias, com diferença estatisticamente significativa (Tabela 1).

Observou-se que as unidades clínicas de adultos com maior número de pacientes crônicos concentram pacientes com risco alto de broncoaspiração. O risco de broncoaspiração também é alto nos pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (Tabela 2).

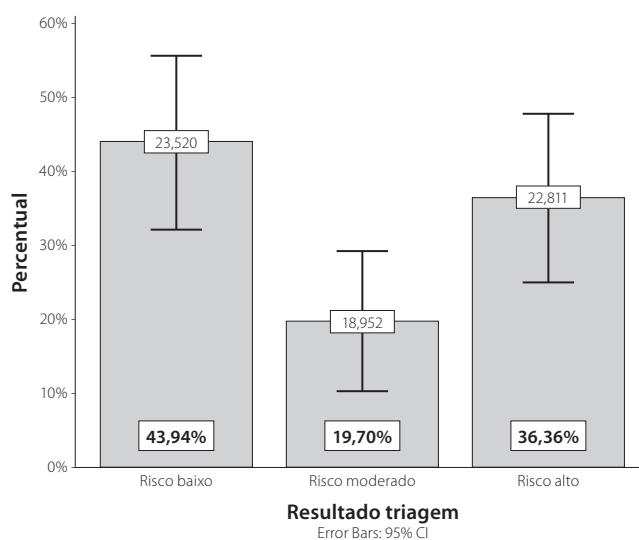


Figura 1. Prevalência de risco de broncoaspiração estratificado.

Tabela 1. Risco de broncoaspiração de acordo com gênero e comorbidades

	Risco baixo		Risco moderado		Risco alto		Valor de p
	N	N%	N	N%	N	N%	
Gênero							
Feminino	14	36,8%	8	21,1%	16	42,1%	0,382
Masculino	15	53,6%	5	17,9%	8	28,6%	
Comorbidades							
Nenhuma	19	45,2%	10	23,8%	13	31,0%	0,050
Diabetes	5	62,5%	1	12,5%	2	25,0%	
Cardiopatias	1	33,3%	0	0,0%	2	66,7%	
Neuropatias	2	18,2%	2	18,2%	7	63,6%	

Tabela 2. Risco de broncoaspiração por tipo de unidade avaliada

	Risco baixo		Risco moderado		Risco alto		Valor de p
	N	N%	N	N%	N	N%	
Unidade clínica de crônicos	1	20,00%	0	0,00%	4	80,00%	0,003
Pediatria	5	35,70%	5	35,70%	4	28,60%	
Unidade clínica adulto	9	45,00%	3	15,00%	8	40,00%	
Unidade oncológica	4	80,00%	0	0,00%	1	20,00%	
Unidade cardiológica	6	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	
Sala de recuperação cirúrgica	1	50,00%	1	50,00%	0	0,00%	
Unidade de cuidados especiais	0	0,00%	0	0,00%	4	100,00%	
Pacientes em observação na emergência	2	50,00%	2	50,00%	0	0,00%	
UTI adulto	1	20,00%	1	20,00%	3	60,00%	
UTI pediátrica	0	0,00%	1	100,00%	0	0,00%	

Com base na prevalência encontrada, estimou-se o custo-efetividade de um programa de prevenção em que cada paciente com risco moderado ou alto receba uma avaliação da fonoaudiologia, com o custo de uma avaliação fonoaudiológica estimado em R\$ 100,00, prevalência de risco moderado e alto de broncoaspiração de 56,06, incidência de broncoaspiração de 4% (Mullan *et al.*, 1992), redução do risco com aplicação do protocolo de 20% (estimativa conservadora), custo por aspiração de R\$ 41.796,00 (Fuller *et al.*, 2009), número de dias a mais de internação em caso de broncoaspiração de sete dias (Fuller *et al.*, 2009). Com essa parametrização, o modelo de árvore de decisão mostra que o uso do programa é mais custo-efetivo, com custo final por paciente nesta decisão de R\$ 805,85. A economia incremental é de R\$ 865,99 e a utilização leva a uma efetividade incremental de 0,15 dia de internação. A razão custo-efetividade incremental da utilização é de R\$ 5.607,83 (Figura 2).

Discussão

Este estudo verificou que a prevalência de risco de broncoaspiração é alta em hospitais gerais de grande porte, com a magnitude de 56%, e que a aplicação de protocolo preven-

tivo com avaliação precoce do fonoaudiólogo é custo-efetiva, com ganho de quase R\$ 900,00 por internação hospitalar, além de redução de 0,15 dia de internação também por paciente, com razão de custo-efetividade incremental de economia de R\$ 5.607,83.

A ocorrência de broncoaspiração já foi bastante documentada em diversos países do mundo e é um dos principais eventos adversos que atingem pacientes internados (Baine *et al.*, 2001; Marik, 2001; Fuller *et al.*, 2009; Beck-Schimmer e Bonvini, 2011). Apesar de já existirem estudos em populações de pacientes específicos (Kozlow *et al.*, 2003), este é o primeiro estudo que avalia o risco de broncoaspiração encontrado em hospital geral de grande porte no Brasil e no mundo. Existe grande interesse internacional em reduzir o número de eventos adversos que atingem os pacientes (Pham *et al.*, 2012), e a criação de novas possibilidades de prevenção de broncoaspiração tem recebido especial atenção da literatura internacional (Dibardino e Wunderink, 2015).

Além da identificação da prevalência de risco de broncoaspiração de 56%, que mostra que cerca de 50% dos pacientes hospitalizados podem estar sob risco de broncoaspiração em hospitais brasileiros, a utilização de uma incidência conservadora de broncoaspiração de 4% (Mullan *et*

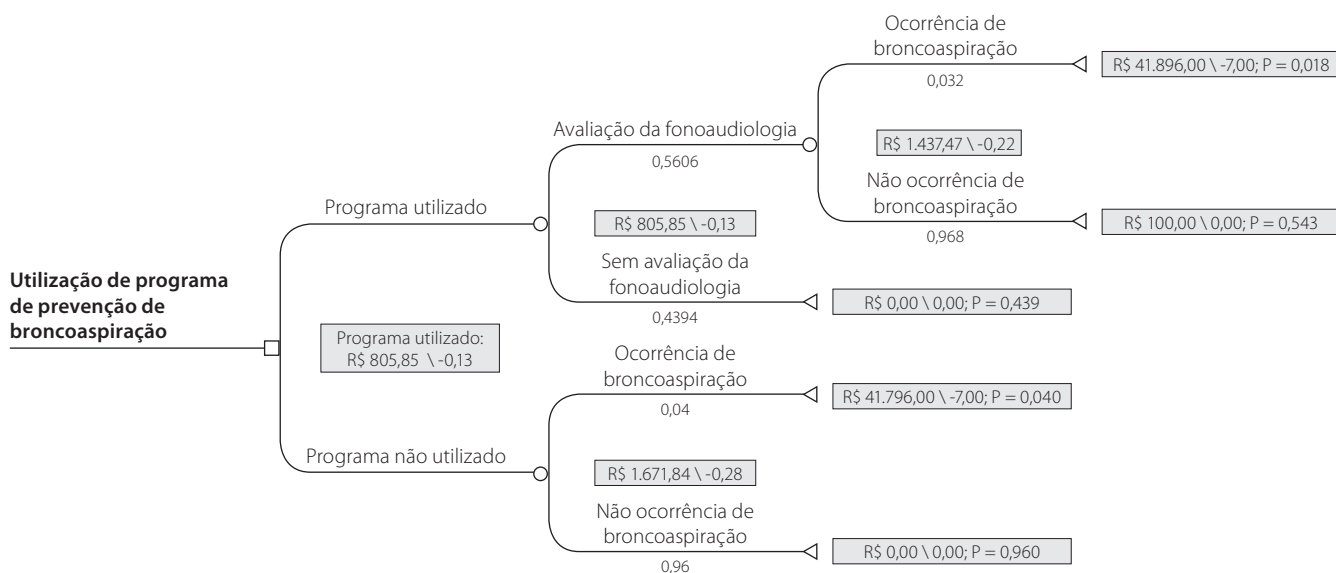


Figura 2. Árvore de decisão para avaliação de utilização do programa de prevenção de broncoaspiração.

al., 1992) demonstrou que a avaliação precoce de profissional de fonoaudiologia em pacientes de risco moderado ou alto, com efetividade da redução de ocorrência de eventos tão baixa quanto 20%, para garantir sensibilidade da análise, tem uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de economia de R\$ 5.607,83. Essa medida serve para comparação da intervenção estudada com outras intervenções propostas e considera-se que medidas que tenham RCEI de até quatro vezes o produto interno bruto (PIB) *per capita* seriam justificáveis (Silva, 2003), sendo o PIB *per capita* brasileiro de R\$ 27.662,00 (Lima, 2016). Essa intervenção causaria uma economia real, sendo altamente recomendável e dominando outras intervenções que gerem custos incrementais.

Este estudo tem algumas limitações dignas de nota. Os parâmetros utilizados para a realização da análise econômica não vieram de estudos de revisões sistemáticas, dada a carência de literatura disponível sobre o assunto. Além disso, alguns parâmetros foram estimados pelo autor, como a efetividade da atividade da intervenção da fonoaudiologia na redução de ocorrência de broncoaspiração. Esta última, entretanto, foi contornada utilizando-se uma baixa efetividade, para garantir a maior sensibilidade da análise possível.

Conclui-se que o risco de broncoaspiração é real e altamente prevalente em unidades hospitalares e que a adoção de programa preventivo com participação de fonoaudiólogos é altamente custo-efetiva.

Referências bibliográficas

Baine WB, Yu W, Summe JP. Epidemiologic trends in the hospitalization of elderly Medicare patients for pneumonia, 1991-1998. *Am J Public Health.* 2001;91(7):1121-3.

Beck-Schimmer B, Bonvini JM. Bronchoaspiration: incidence, consequences and management. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28(2):78-84.

Saez de la Fuente I, Saez de la Fuente J, Quintana Estelles MD, Garcia Gigorro R, Terceros Almanza LJ, Sanchez Izquierdo JA, et al. Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation in a prone position. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40(2):250-5.

DiBardino DM, Wunderink RG. Aspiration pneumonia: a review of modern trends. *J Crit Care.* 2015;30(1):4-8.

Feinberg MJ, Knebl J, Tully J, Segall L. Aspiration and the elderly. *Dysphagia.* 1990;5(2):61-71.

Fuller RL, McCullough EC, Bao MZ, Averill RF. Estimating the costs of potentially preventable hospital acquired complications. *Health Care Financ Rev.* 2009;30(4):17-32.

Kozlow JH, Berenholtz SM, Garrett E, Dorman T, Pronovost PJ. Epidemiology and impact of aspiration pneumonia in patients undergoing surgery in Maryland, 1999-2000. *Crit Care Med.* 2003;31(7):1930-7.

Lanspa MJ, Jones BE, Brown SM, Dean NC. Mortality, morbidity, and disease severity of patients with aspiration pneumonia. *J Hosp Med.* 2013;8(2):83-90.

Lima F. PIB per capita encolhe quase 5, 5% em dois anos; 2016.

Maeda K, Akagi J. Oral care may reduce pneumonia in the tube-fed elderly: a preliminary study. *Dysphagia.* 2014;29(5):616-21.

Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med.* 2001;344(9):665-71.

Marik PE. Pulmonary aspiration syndromes. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(3):148-54.

Mullan H, Roubenoff RA, Roubenoff R. Risk of pulmonary aspiration among patients receiving enteral nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1992;16(2):160-4.

Pham JC, Aswani MS, Rosen M, Lee H, Huddle M, Weeks K, et al. Reducing medical errors and adverse events. *Annu Rev Med.* 2012;63:447-63.

Pick N, McDonald A, Bennett N, Litsche M, Dietsche L, Legerwood R, et al. Pulmonary aspiration in a long-term care setting: clinical and laboratory observations and an analysis of risk factors. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44(7):763-8.

Ribaudo CA, Grace WJ. Pulmonary aspiration. *Am J Med.* 1971;50(4):510-20.

Silva LK. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2003;8(2):501-20.

Reduction of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) and cost analysis of treatment with insulin analogues in the state of Paraná: a retrospective cohort study

Redução de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) e análise de custo do tratamento com análogos insulinas no estado do Paraná: estudo de coorte retrospectivo

Andréia Cristina Conegero Sanches¹, Astrid Wiens², Mariana Martins Garcia³,
Mônica Holtz Grochocki⁴, Cassyano Januario Correr⁵, Roberto Pontarolo⁶

DOI: 10.21115/JBES.v8.n3.p221-226

Keywords:

Diabetes mellitus type 1, treatment outcomes, costs and cost analysis, insulin, comparative effectiveness research

Palavras-chave:

Diabetes mellitus tipo 1, resultado do tratamento, custos e análise de custo, insulina, efetividade

ABSTRACT

Objective: Diabetes mellitus (DM) is a serious public health problem in Brazil. The goal of this study was to evaluate the effectiveness of long-acting insulin analogues in controlling glycemia in type 1 DM patients and to analyze the direct costs of the treatment. **Methods:** A retrospective cohort study was undertaken with data collected from the State Health Secretary's 2nd Regional Health Center from the State of Paraná. After randomization, socio-demographic data, the source of their drug prescriptions, and the pharmacotherapeutic profiles of the drugs were collected, along with clinical outcome information, such as glycated hemoglobin (HbA_{1c}) and fasting plasma glucose levels. The direct costs of treatment with analogue insulin were evaluated based on the drugs and supplies acquisition data from the Center for Drugs, Paraná Cemepar. **Results:** One hundred and forty-eight type 1 diabetes mellitus patients, older than 18 years of age, were included in the cohort study. The HbA_{1c} reduction after the insulin treatment was 0.36 ± 2.75 , and the direct costs to reduce this parameter by 1% over a period of 24 months were US\$ 1,806. The estimated costs to reduce HbA_{1c} by 1% are US\$ 5,016. **Conclusions:** In this study, we were able to estimate the public health system costs of using insulin analogues to reduce HbA_{1c} by 1% in patients with type 1 DM. This information will assist clinicians in decision-making regarding insulin treatment.

RESUMO

Objetivo: *Diabetes mellitus* (DM) é um grave problema de saúde pública no Brasil. O objetivo deste estudo foi avaliar a redução da HbA_{1c} em pacientes usuários de insulinas análogas de longa duração no controle glicêmico de pacientes com DM tipo 1 e avaliar custos diretos do tratamento com insulinas análogas. **Métodos:** O estudo é uma coorte retrospectiva e análise de custos para o tratamento de DM tipo 1, com pacientes pertencentes a 2ª Regional de Saúde do estado do Paraná. Após

Received on: 2/15/2016. Approved for publication on: 07/15/2016

1. PhD in Pharmaceutical Sciences. Adjunct Professor, Department of Pharmacology, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brazil.

2. PhD in Pharmaceutical Sciences. Adjunct Professor, Department of Pharmacy, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil.

3. MSc in Pharmaceutical Sciences. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil.

4. MSc in Biochemistry. Pharmaceutical of the Consortium Paraná Health, Curitiba, PR, Brazil.

5. PhD in Internal Medicine. Adjunct Professor, Department of Pharmacy, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil.

6. PhD in Biochemistry. Adjunct Professor, Department of Pharmacy, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil.

Institution where the work was elaborate: Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil.

Acknowledgments: The authors gratefully acknowledge the financial support received from Araucária Foundation (Fundação Araucária), protocol 16752/2009.

Information on financial support: The authors gratefully acknowledge the financial support received from Araucária Foundation (Fundação Araucária), protocol 16752/2009.

Congress: This study has not been presented in any event so far.

Corresponding author: Roberto Pontarolo. Rua Prefeito Lothário Meissner, 632, Jardim Botânico, Curitiba, PR, Brazil. Telephone: +55 (41) 3360-4094. E-mail: pontarolo@ufpr.br

randomização dos pacientes, foram coletados dados sociodemográficos, origem da prescrição e seu perfil farmacoterapêutico, além dos desfechos clínicos, como hemoglobina glicada (HbA_{1c}) e glicemia em jejum. Foi realizada uma análise dos custos diretos do tratamento com insulinas análogas, e os valores foram obtidos por meio dos dados de compra dos medicamentos e insumos realizados pelo Centro de Medicamentos Básicos do Paraná (Cemepar). **Resultados:** Foram incluídos 148 pacientes maiores de 18 anos. A variável avaliada foi redução na HbA_{1c} que, entre os pacientes, foi de $0,36 \pm 2,75$. Os resultados médios dos custos diretos totais do tratamento com DM tipo 1 durante 24 meses foram de R\$ 7.224,00, para obter redução em 0,36% dos valores de HbA_{1c} . O custo teórico para a redução em 1% de HbA_{1c} é de R\$ 20.064,00. **Conclusões:** Neste estudo foi possível estimar o custo para o sistema público de saúde, da redução de 1% da HbA_{1c} em pacientes com DM tipo 1 usando insulinas análogas. Essa informação serve de subsídios para gestores e clínicos na tomada de decisão do tratamento com insulinas.

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease associated with severe complications and death. Cardiovascular diseases have been the leading cause of death in Brazil since 1960, and DM is one of the main triggers for cardiovascular diseases (Barbosa *et al.*, 2001). The number of subjects with diabetes increased 2.2-fold over a 28-year period (Danaei *et al.*, 2011). The percentage of subjects with undiagnosed DM is high, and up to 25% of these individuals have microvascular complications at the time of clinical diagnosis (Narayan *et al.*, 2000).

The government, diabetes associations, healthcare professionals, and patients need to be aware of the possibility of reducing the cost of this condition and increasing the effectiveness of disease control and treatment (International Diabetes Federation, 2014).

In 2002, the cost of diabetes in the United States was estimated to be US\$ 132 billions. This figure is an underestimate, because it does not consider intangible costs such as quality of life (Hogan *et al.*, 2003).

There are no studies in the literature evaluating the socio-economic impact of the poor metabolic control resulting from type 1 diabetes mellitus (T1D) in Brazil. According to data published by the Brazilian Diabetes Society in 2007, Brazil is the second worst performing country in the world with regard to DM management. DM treatment is a citizen's right in Brazil, which is guaranteed by the constitution (Brazil, Ministério da Saúde, 2008) and constitutes a major burden to the healthcare system.

Considering the importance of treatment for T1D, the need for insulin and the cost differences between the various types of insulin, studies assessing the effectiveness, the direct costs of treatment, and the proposed changes in the criteria for monitoring patients enrolled in the treatment program are of great importance. Such studies can contribute to the state by defining clinical protocols for the distribution

of insulin analogues to T1D patients, providing the highest quality of patient care, and reducing public costs for treating this disease. Insulin is administered to all patients with T1D (American Diabetes Association, 2014; American Diabetes Association, 2011).

This study utilized T1D patients over 18 years of age from the second Regional Health Center in a Brazilian city (Curitiba – State of Paraná) and evaluated the reduction of glycated hemoglobin after treatment with insulin analogues and the direct costs of treatment. This study can contribute to the health system, because it evaluates data on the reduction of glycated hemoglobin and estimates its cost for the insulin analogue program in the State of Paraná.

Methods

To assess the effectiveness of insulin analogues, data were collected in Curitiba from the Central Database of Paraná Medicines and the medical records of patients available in the second Health Region of Curitiba, State of Paraná (registration protocol CEP/SD: 820.155.09.10).

The study population consisted of patients diagnosed with T1D who were over 18. To be included in the study, the patients must belong to the insulin analogue administration protocol (glargine or detemir) from the Ministry of Health and be registered in the program of the State of Paraná for a minimum of 18 months, with a maximum of 24 months, among the baseline and final examinations. Patients with incomplete records or who abandoned the use of the drug during the period of the study were excluded. The sample size was calculated using the t-test. The following information was used for the calculation: the estimated average HbA_{1c} in patients with DM type 1 in Brazil is 9.0%, and the mean HbA_{1c} in the patients studied was 9.5%, with a standard deviation of 2%. The level of HbA_{1c} in the general population was estimated based on findings from a Brazilian population study,

published in 2010 (Mendes *et al.*, 2010). The sample size calculation was performed using the program Biostat 5.0, applying a statistical power of 80% and an alpha level of 5% with a two-sided test. The sample size was estimated to be 125 patients; however, we chose to collect data from 150 patients.

The profiles of survey participants were recorded on a data collection form developed specifically for the project, which gathered information on the socio-demographic profile, the source of the prescription, and the pharmacotherapeutic profile of the drug (which was evaluated with regard to insulin type, dose and mode of treatment). The HbA_{1c} and fasting plasma glucose data were recorded from the medical records and any relevant doctors' files from the 2nd Health Region of Curitiba, State of Paraná. We recorded all the available results for patients who had data from at least 18 months of participation in the program. Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics 17.0, using the method of descriptive statistics. Descriptive statistics and continuous data with a normal distribution of the mean and standard deviation and data with a non-normal distribution arranged in median and range were obtained. When a statistical method was applied, we used a nonparametric assessment with the analysis of variance (ANOVA) test.

Calculation of the cost of treatment with insulin analogues (both long-acting and rapid-acting types) was conducted from the perspective of the Brazilian public health system. In this perspective, only the direct costs were considered.

The data regarding the consumption of drugs, tests, and supplies were obtained through analyzing the medical records of the patients included in the study. The cost of treatment was calculated for each patient individually, taking into account a time horizon of 24 months from the date of inclusion in the insulin analogue program. Costs were also calculated as a mean monthly cost and a mean annual cost per patient.

For the tests, we used the list price for these services through the Brazilian public health system (Brazil, Decreto no. 7.508, de 28/06/2011). The drug's costs were evaluated based on the real price paid by the Center for Drugs, Paraná (Centro de Medicamentos Básicos do Paraná, Cemepar) after a bidding process in the first half of 2011.

Results

During the data collection period until April 2010, 685 subjects were enrolled in the Second Regional Health Center – Curitiba, receiving medication and supplies for application and glycemic control. Three hundred patients were randomized from the 685 subjects enrolled in the program until the period of data collection. Out of the 300 patients, 148 met the inclusion criteria and were included in the study. The re-

ferral origin of the subjects included in the study is described in Table 1. Only 18.2% of the patients were from the public health system.

The socio-demographic profile of the patients reveals that the group was composed of 84 (56.8%) women with a mean age of 34.0 ± 13.1 years. Patient characteristics at the time of inclusion in the Type 1 Diabetes Optimization Program in the State of Paraná, the results of the baseline and final HbA_{1c} and fasting plasma glucose levels are shown in Table 2.

Figure 1 shows the progress of disease control, which was monitored through laboratory results.

Within the first six months of use of the new technology, the patients demonstrated a decrease in HbA_{1c} and fasting plasma glucose; however, these results were not statistically significant (ANOVA, P > 0.05). Between the month of entry of the patient into the insulin analogue program and the eighteenth month of follow-up, fasting plasma glucose decreased by 47.8 mg/dL, which was a statistically significant result (P < 0.05) that was not maintained in the following semester.

The type of insulin and the combinations used by the patient at the beginning of treatment are shown in Figure 2.

When initiating treatment with insulin analogues, 131 (88%) of the patients combined treatment of their long-term insulin analogue with a rapid-acting insulin analogue, and in 100% of cases, this option was the insulin lispro.

Table 1. Distribution of patients in the study according to their route of referral

	Number of patients	Referring physician		
		Public Health System	Private	Unidentified
Total N (%)	148	27 (18.2%)	107 (72.3%)	14 (9.5%)

N: number of patients.

Table 2. Characteristics and results of laboratory biomarkers for glycemic control over a period of 24 months, from the patients belonging to the Type 1 Diabetes Mellitus Optimization Program of the State of Paraná

Demographic characteristics and glycemic variables	Results
Gender N (%)	84 (56.7%) Female 64 (43.3%) Male
Age (years)	34.0 ± 13.1
Number of exams	6.0 ± 2.3
Baseline HbA _{1c} (%)	9.2 ± 2.1
Difference in HbA _{1c} (%)	-0.36 ± 2.75
Baseline fasting plasma glucose (mg/dL)	192.2 ± 99.8
Difference in fasting plasma glucose (mg/dL)	-30.8 ± 121.4

N: number of patients; HbA_{1c}: glycated hemoglobin.

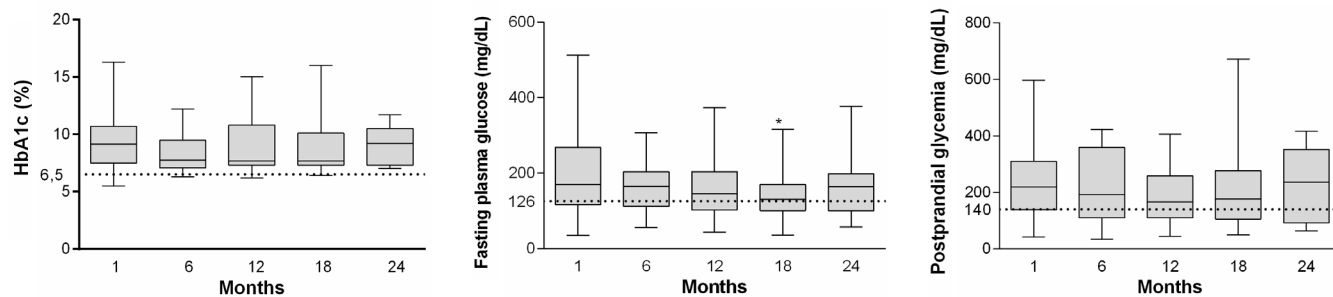
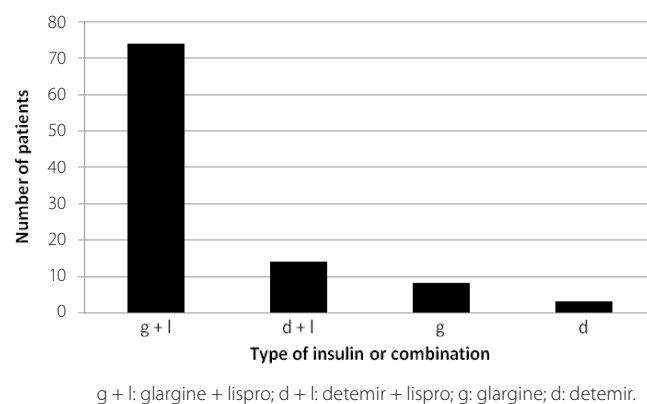


Figure 1. The laboratory parameters assessed over 24 months, presented as mean values.



g + l: glargine + lispro; d + l: detemir + lispro; g: glargine; d: detemir.

Figure 2. Frequency of use of insulin analogues, combined or single.

Treatment costs with long-acting insulin analogues

The doses used in the direct cost analysis for the 148 patients were evaluated based on the amounts paid by Cemepar for the purchase of drugs and supplies in the first half of 2011. For the costs of the tests, parameter values from SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos) 0909141204 version 1.2 (SIGTAP, 2011) were used (Table 3).

Our results indicate that the average of the total direct costs for the treatment of T1D for 24 months is US\$ 1,806 to obtain a 0.36% reduction in HbA_{1c} concentration. Thus, the theoretical cost of a 1% reduction in HbA_{1c} is US\$ 5,016. After univariate sensitivity analysis (considering cost), the minimum and maximum theoretical values (US\$ 408 to US\$ 4786/24 months) were obtained.

Discussion

As required by the Regional Health Center, the patients were submitted to an appropriate number of tests and laboratory monitoring. The difference in the HbA_{1c} values of the patients between the time of admission to the program and the end of data collection was small (-0.36 ± 2.75%), whereas the fasting plasma glucose values for the same period were -30.8 ± 121.4.

Table 3. Direct cost of the type 1 diabetes mellitus treatment with long-acting insulin analogues from the perspective of the public health system

	Mean cost (US\$)	Minimum cost (US\$)	Maximum cost (US\$)
Insulin	3,153	762	8,509
Total cost	3,153	762	8,509
HbA _{1c} reduction	Mean (CI 95% Upper; CI 95% Lower)		
	-0,36 (0.086; -0.807)		

HbA_{1c}: glycated hemoglobin; FPG: fasting plasma glucose; CI: confidence interval.

Gough conducted a review of insulin analogues compared with human insulin and showed that the benefits of this latest treatment are low with regard to the change in HbA_{1c} values (Gough, 2007). The same results were reported in a meta-analysis of the insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn (NPH), published by Singh *et al.*, which found a mean difference in HbA_{1c} of -0.11% in adult patients. The same authors stated that the difference between the conventional treatment and insulin analogues is minimal and therefore clinically insignificant (Singh *et al.*, 2009).

A study conducted by BRATS (the Brazilian Health Technology Assessment Bulletin) noted that in Brazil, the monthly costs of treatment among the three insulins differ significantly. This difference can reach 530% when comparing the insulin glargine with NPH insulin (Brazil, Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde, 2010). The direct cost is high for treatment with human insulin, and such treatment is still regarded as necessary to maintain clinical improvement. In addition, non-pharmacological measures are required (Borges *et al.*, 2010). The lack of advantages from using human insulin analogues for glyce-mic control, was also reported by other authors (Tran *et al.*, 2007; Warren *et al.*, 2004). The clinical benefit associated with the use of insulin analogues is still slight compared to

treatment costs (Siebenhofer-Kroitzsch *et al.*, 2009). A meta-analysis comparing the efficacy of long-lasting insulin analogues with NPH insulin in 20 randomized controlled trials found that the mean difference between the initial and final HbA_{1c} was 0.4% for insulin analogues and 0.3% for NPH, and the overall result was in favor of the insulin analogue (-0.07% 95% confidence interval, CI [-0.13, -0.11]) (Monami *et al.*, 2009). There is a poor difference in HbA_{1c} results, with little significance from the standpoint of glycemic control (Gough, 2007). The results presented in the meta-analysis described in this paper showed no statistically significant results favoring any of the treatments (MD -0.06 [95% CI -0.14 to 0.02], P = 0.16). Cameron and Bennett found that the cost effectiveness of insulin analogues depends on the type of insulin analogue that the individual receives and the type of diabetes that is being treated. Based on a comprehensive evaluation of the limited financial resources for health, insulin analogues, from the point of view of glycemic control, do not represent the best clinical or financial option (Cameron and Bennett, 2009).

The cost required to reduce HbA_{1c} by 1% is U\$ 5,016. According to the BRATS, the glycemic control results do not allow us to say that there are differences between the insulin analogues glargine, detemir and NPH, although the outcomes of the evaluations indicate the superiority of insulin analogues in reducing the risk of hypoglycemia. However, biases identified in the studies may compromise the validity of these findings (Brazil, Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde, 2010). According to a study conducted in Canada by Cameron and Bennett, to evaluate the management and complications of diabetes, the insulin detemir is less cost-effective than NPH insulin. It is important to note that hypoglycemic episodes were not noted in the medical records; therefore, information about the safety of analogues could not be assessed.

During patient monitoring, it was observed that although there are maintenance criteria in the distribution protocol of insulin analogues that affirm the need to cut 50% of the surplus target of HbA_{1c} ($7.0 \pm 1.0\%$) in the first year of participation in the program, only 60 patients achieved it. The Brazilian Diabetes Society (Sociedade Brasileira de Diabetes, SBD) published a paper in 2011 that reviews the nominations and recommendations for the provision of insulin analogues by public health services. Such material analyzes the availability of similar protocols already in place in Brazil and makes a proposal including the scope, inclusion criteria, and criteria for evaluating the effectiveness and exclusion. Comparing this proposal with the protocols available in several states in Brazil, none of them presents a monitoring plan to evaluate the reduction in the frequency of hypoglycemic episodes, a factor that, according to the literature, is more useful in insulin analogues compared

with human insulin (Brazil, Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde, 2010). This document from SBD provides guidance on the other behaviors important for glycemic control, and suggests that a satisfactory control of this parameter supports the triad of adequate supervisory responsibilities + continuing education + effective pharmacological intervention, and should be adapted according to the local conditions of each program or service (Brazil, Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde, 2010).

Considering the current situation of the health system, where advanced drugs with high costs are available to patients without a return on the investment (adequate glycemic control), we find that the situation needs to be reviewed. Studies have shown that diabetic patients have a poor adherence to treatment (Cramer, 2004). Disease duration and the complexity of treatment are aggravating factors in this situation (Fihn *et al.*, 2004). However, meta-analysis results show that direct interventions (patient-health professional), combining technical, cognitive, behavioral, and patient education with information that leads to a better understanding of the disease and its care, resulted in improved compliance to treatment. The study by BRATS argues that investment in self-management programs for patients with diabetes has promoted a relevant and sustained clinical gain (Brazil, Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde, 2010).

The findings regarding the reduction of HbA_{1c} and the limitations of the insulin analogue program in Paraná showed that it is necessary to make changes regarding effective monitoring of the outcomes of hypoglycemia. Furthermore, the criteria for the maintenance program should be followed; we established the fact that this monitoring has not occurred.

This study has some limitations, such as being a retrospective observational study rather than an interventional one. For this reason, some important information was not found in the records, such as the frequency and severity of hypoglycemic episodes during the treatment.

Conclusions

The therapeutic option of human insulin seems to be an effective alternative and less costly than the insulin analogues. According to the therapeutic guidelines, that option (i.e., human insulin) should be exhausted before the use of insulin analogues, leading to inferior costs for the health system. Furthermore, educational measures can have a greater impact on disease control than merely changing the type of insulin.

Studies assessing other outcomes, such as indirect costs and quality of life of T1D patients using insulin analogues, should be conducted to assist clinicians and healthcare professionals in making decisions about therapeutic protocols.

References

- American Diabetes Association. [Internet site]. U.S. Diabetes Complications. Available at: <<http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications/>>. Accessed on: Aug 25, 2014.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 1):S62-9.
- Barbosa RB, Barceló A, Machado CA. Campanha nacional de detecção de casos suspeitos de diabetes mellitus no Brasil: relatório preliminar. *Rev Panam Salud Publica*. 2001;10(5):324-7.
- Borges AP, Guidoni CM, Ferreira LD, de Freitas O, Pereira LR. The pharmaceutical care of patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharm World Sci*. 2010;32(6):730-6.
- Brazil. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Insulina Glargina e Insulina Detemir no controle do diabetes mellitus tipo 1, 2010. Available at: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/18629980474577348523d53fbc4c6735/BRATS_13_1.pdf?MOD=AJPERES>. Accessed on: Aug 14, 2014.
- Brazil. Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde – SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. Brasília; 2011. Available at: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/D7508.htm>. Accessed on: Aug 13, 2014.
- Brazil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Inovação e Desenvolvimento Tecnológico; 2008. Available at: <bvs/publicacoes/ct_inovacao_saude.pdf>. Accessed on: Aug 25, 2014.
- Cameron CG, Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ*. 2009;180(4):400-7.
- Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1218-24.
- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011;378(9785):31-40.
- Fihn SD, McDonnell MB, Diehr P, Anderson SM, Bradley KA, Au DH, et al. Effects of sustained audit/feedback on self-reported health status of primary care patients. *Am J Med*. 2004;116(4):241-8.
- Gough SC. A review of human and analogue insulin trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(1):1-15.
- Hogan P, Dall T, Nikolov P. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care*. 2003;26(3):917-32.
- International Diabetes Federation [Internet site]. Available at: <<http://www.idf.org/complications-diabetes>>. Accessed on: Aug 25, 2014.
- Mendes AB, Fittipaldi JA, Neves RC, Chacra AR, Moreira ED Jr. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. *Acta Diabetol*. 2010;47(2):137-45.
- Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. *Ameta-analysis*. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(4):372-8.
- Narayan KM, Gregg EW, Fagot-Campagna A, Engelgau MM, Vinicor F. Diabetes--a common, growing, serious, costly, and potentially preventable public health problem. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;50 Suppl 2:S77-84.
- Siebenhofer-Kroitzsch A, Horvath K, Plank J. Insulin analogues: too much noise about small benefits. *CMAJ*. 2009;180(4):369-70.
- SIGTAP. 2011. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos. Available at: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/noticia/detalhar/776?>>. Accessed on: Mar 15, 2013.
- Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(4):385-97.
- Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson SH, et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness [Technology Report number 92]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. Available at: <https://www.cadth.ca/media/pdf/341b_Long-acting-insulin_tr_e.pdf>. Accessed on: Aug 14, 2014.
- Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, Berverley C. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technol Assess*. 2004;8(45):iii, 1-57.

Health-related quality of life in elderly: a review of the EQ-5D use

Qualidade de vida relacionada à saúde em idosos: uma revisão do uso do EQ-5D

Bruna Medeiros Gonçalves de Veras¹, Carlos Alberto da Silva Magliano¹, Marisa da Silva Santos¹, Elizabeth da Rosa Duarte², Carine Raquel Blatt³, Airton Tetelbom Stein⁴

DOI: 10.21115/JBES.v8.n3.p227-233

Keywords:

quality of life, aged, surveys and questionnaires, review, review literature as topic

Palavras-chave:

qualidade de vida, idoso, saúde do idoso, inquéritos e questionários, revisão, literatura de revisão como assunto

ABSTRACT

Objective: To systematically identify and review studies that used EQ-5D to assess health-related quality of life (QoL) in elderly. **Methods:** Relevant literature was searched in MEDLINE and Lilacs databases and the EuroQol Plenary Meetings Proceedings (June/2003 to June/2013). The inclusion criteria were subjects aged 60 years or more and the use of the EQ-5D questionnaire. Two independent reviewers screened title, abstract, full text and performed data extraction. The country where the study had been conducted, demographic characteristics of the population, objectives, common criteria used by the studies to the exclusion of patients/participants and presentation of the data were the variables analyzed. **Results:** A total of 90 studies were included with 34,449 subjects, the mean age was 75.6 ± 4.3 years. The majority of the studies were from Europe (66.7%). Studies in Africa and South America were not identified. The main diseases investigated were orthopedic (20.0%) and cardiovascular diseases (15.5%). The study's results were most frequently based on personal interviews (41.1%) involving directly the elderly (92.2%). The most common exclusion criteria were health conditions that could result in bias or confounding on the study protocol (61.1%) and low cognitive level (50.0%). The EQ-5D results were presented in different ways: means (82.2%) or medians (5.6%) associated with measures of dispersion as standard deviation (61.1%) and confidence interval (22.2%), or according to the answers in the descriptive system (22.2%). **Conclusions:** The lack of standardization in the exhibition of the results limits a direct comparison among different interventions.

RESUMO

Objetivo: Identificar sistematicamente e revisar os estudos que utilizaram o EQ-5D para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde em idosos. **Métodos:** Foram realizadas buscas nas bases MEDLINE e Lilacs e nos arquivos do encontro anual do grupo EuroQol (Junho/2003 a Junho/2013). Os critérios de inclusão dos estudos foram: população com idade ≥ 60 anos e uso do questionário EQ-5D. Dois revisores independentes avaliaram os títulos, depois os resumos e o texto completo e extraíram os dados. As variáveis estudadas foram: país de origem do estudo, características demográficas da amostra, objetivos do estudo, critérios para a exclusão dos pacientes e forma de apresentação dos resultados. **Resultados:** Foram incluídos 90 estudos, totalizando 34.449 indivíduos, cuja média de idade foi de $75,6 \pm 4,3$ anos. A maioria dos estudos foi conduzida na Europa (66,7%). Não foram identificados estudos na África ou na América do Sul. As principais doenças investigadas

Received on: 07/18/2016. Approved for publication on: 12/15/2016

1. Instituto Nacional de Cardiologia, Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS/INC), Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

2. Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS, Brazil.

3. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Departamento de Farmacociências, Porto Alegre, RS, Brazil.

4. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA) e Universidade Luterana do Brasil. Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Conceição, Porto Alegre, RS, Brazil.

Institution where the work was elaborate: Instituto Nacional de Cardiologia, Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS/INC).

Information on financial support: This study was funded by Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro – Faperj (no. 112.656/2012).

Congress: Poster presented at The 12th Annual Meeting of the Health Technology Assessment International (HTAi) em Oslo, Noruega (June 15 to 17, 2015).

Corresponding author: Bruna Medeiros Gonçalves de Veras. Rua das Laranjeiras, 374, Laranjeiras, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. CEP: 22240-006. Telephone: +55 (21) 3037-2421. E-mail: medeiros_bruna@yahoo.com.br

foram ortopédicas (20,0%) e cardiovasculares (15,5%). Os resultados dos estudos basearam-se frequentemente em entrevistas presenciais (41,1%) realizadas com o próprio idoso (92,2%). Os critérios de exclusão mais comumente utilizados foram condições de saúde que poderiam inserir viés ou confundimento durante o estudo (61,1%) e baixo nível cognitivo do paciente (50,0%). Os resultados do EQ-5D foram apresentados de diferentes maneiras: médias (82,2%) ou medianas (5,6%) associadas com medidas de dispersão, como desvio-padrão (61,1%) e intervalo de confiança (22,2%), ou distribuição das respostas no sistema descritivo (22,2%). **Conclusões:** A ausência de padronização na apresentação dos resultados limita a comparação direta entre diferentes intervenções.

Introduction

The population aging is a worldwide phenomenon. In developing countries this process is occurring faster than it did in developed countries. In Brazil, the change of the population's proportion aged 60 years or over from 7% to 14%, took only 21 years, while in France, for example, it took 115 years. According to predictions, the Brazilian elderly population will experience a growth, rising from 14 million in 2000 to 58 million in 2050 (United Nations, 2013). A question that rises from this challenging reality is whether the increase in life expectancy might result in more years with good health or in more years with disability and dependency (United Nations, 2013). Thus, it is essential to improve functional independence and health-related quality of life for older adults.

The EQ-5D-3L is a generic instrument, applicable to different conditions and treatments. It comprises five dimensions, including mobility, personal care, day-to-day life, pain/discomfort and anxiety/depression. Each item has three levels of severity: no problems, some problems or extreme problems. The EQ-5D is used in more than 150 countries (EuroQol, 2016). It has been widespread used as it is simple to apply, to define score and easy to interpret (Dyer *et al.*, 2010). The EQ-5D questionnaire can be applied in face-to-face interviews, by phone, as an internet tool or by mail (EuroQol, 2016). This instrument is also used for clinical and economic evaluation as it is possible to convert self-classification responses into a single index score (Dyer *et al.*, 2010).

Besides the EQ-5D descriptive system, the EQ-5D instrument also counts with a visual analogue scale (EQ-VAS). This scale is similar to a thermometer, in which the extremities, 0 and 100, are labeled as 'Worst imaginable health state' and 'Best imaginable health state', respectively. The responder is asked to indicate a point on the scale that represents their self-rated health. The information obtained by EQ-VAS can be used as a quantitative measure of health outcome based on the judgement of the individual responders (Van Reenen e Oppe, 2015; EuroQol, 2016). Even though this questionnaire is widely used to assess quality of life in elderly, its use in the general population has not been analyzed by a systematic

review that includes observational studies, in order to describe the global experience of collecting QoL data in elderly.

The primary goal of this systematic review is to present the synthesis of the use of EQ-5D 3L and 5L in elderly, independently of the type of intervention, comparator, disease or outcome studied through the scientific literature. In addition, this study has also shown the reply for the following questions:

- What diseases are being addressed by studies using the EQ-5D in elderly?
- Are there diseases whose health related quality of life of older people were not well represented by the EQ-5D?
- How the quality of life data are being extracted and described in these studies?
- Who are the subjects that are asked to reply the questionnaires? Are they health professionals, healthy people, patients, or their caregivers?
- Is there a difference in the perception of quality of life of older people when caregivers or health professionals answer the EQ-5D questionnaire?

Methods

Data collection and assessment

We searched MEDLINE and Lilacs databases and the EuroQol Plenary Meetings Proceedings, published between June/2003 and June/2013. The search strategy included the following terms: Elderly OR older OR octogenarian OR nonagenarian OR long term AND EQ-5D. Restrictions were not placed on publication dates.

Publication languages considered to this review were English, Portuguese, Spanish and Italian. Inclusion criteria were people aged 60 years or more and the use of the EQ-5D questionnaire. Table 1 shows the eligibility criteria used to define the Mesh terms of the search strategy.

Two independent reviewers (CM and BM) screened title, abstract and full text, and performed data extraction. Any disagreements among reviewers were assessed by a third reviewer (MS). A form had been developed to extract the following variables: the country where the study had been

Table 1. Eligibility criteria according to PICOS suggested structure

Criteria	Description
Population	Elderly (60 years or more)
Intervention/Comparison	-
Outcomes	Quality of life, utilities
Study design	Systematic review, randomized clinical trial, cohort study, cross-sectional study, case series study

conducted, demographic characteristics of the population, objectives, type of QoL questionnaire applied, common criteria used by the studies to the exclusion of patients/participants and presentation of the data. The data extraction has been done by two independent reviewers (CM and BM) and reviewed by a third investigator.

Results

A summary of the electronic search of databases is shown on Figure 1. There are 826 records. Based on the selection criteria, there were 110 articles, out of the total. After the assessment of the full-text articles, a total of 90 studies were included. The included articles involved 34,449 subjects and the mean age was 75.6 ± 4.3 years.

Place of origin

Most of the studies were from Europe (66.7%). Some studies were conducted in the United Kingdom (20 articles) and Spain (14 articles). The studies conducted in North America represented 14.4% of the total (5 from Canada and 8 from USA), and were followed by articles published in Asia (7.8%) and Oceania (6.7%). The other studies were conducted in more than one continent, as were conducted in countries in which borders belong to two different continents, such as Turkey and Indonesia (2.2%) or countries from different continents that established a scientific collaboration (2.2%). Studies from Africa and South America were not identified.

Application

Overall, most of the studies identified were carried out using patients' populations in patient samples (75.6%). The diseases most frequently investigated were the orthopedic ones (20.0%), including falls, fractures and spinal/back problems. Cardiovascular diseases were investigated in 15.5% of the studies, closely followed by common psychiatric disorders (11.1%), that included anxiety or/and depression (2.2%); 12.2% of the studies explored the impact of hospitalization or institutionalization of patients. Studies that focused on more than one health problem represented 8.9% of records in-

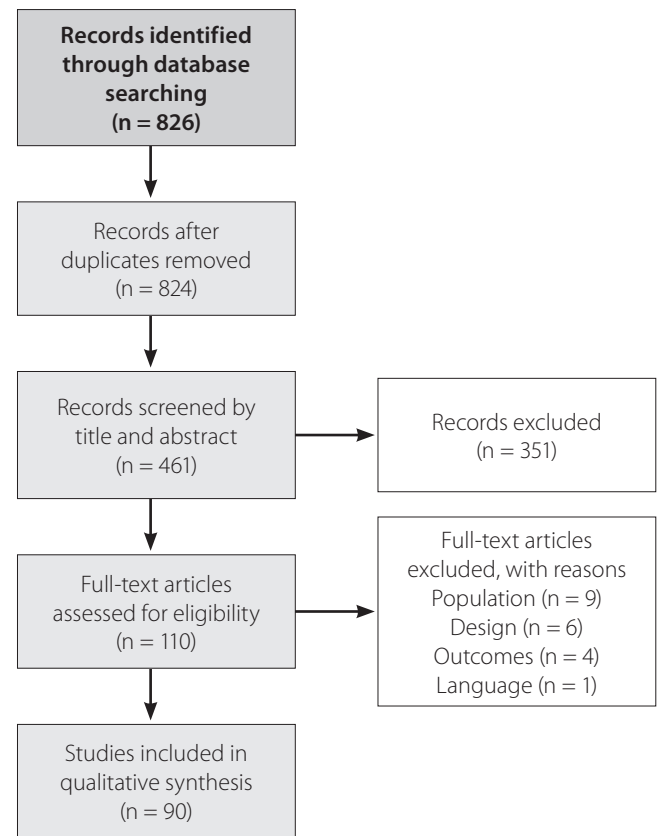


Figure 1. Flow diagram of studies selection.

cluded. They were classified as “other health problems” issues and not much addressed by authors. It represents 8.9% of the studies (cancer, menopause, chronic pain, herpes zoster, hearing problems and oral health). Other common diseases in the elderly have not been much addressed, such as cataract (3.3%), obesity and nutritional status (3.3%) and diabetes (2.2%).

Responders

In most studies (92.2%), elderly responders were asked to self-report on their health status. In other studies the assessment of the HRQOL was provided by caregivers or/and physicians. Thereabout 13.3% of the studies investigated had exclusively women. In 16.7% of the surveys that included healthy elderly from general population and investigated predictors of quality of life, it was observed some kinds of physical training to avoid falls and others issues.

Exclusion criteria

The most common exclusion criteria reported in the studies were clinical and dependency of a medical decision to identify the presence of some comorbidity, terminal illness or other health conditions that could result in bias and/or confounding on the study protocol (61.1%). The presence or suspicion of cognitive impairment was another important reason for

exclusion (50.0%). The exclusion criteria had not been clearly addressed in certain studies (12.2%), and others had been excluded due to the missing data (5.6%) and others reasons (14.4%).

The definition of low cognitive level/cognitive impairment varied across the studies. In order to include patients in their study, Borowiak and Kostka (2006) considered a need of "verbal communication efficiency" (Borowiak and Kostka, 2006). Another studies had excluded patients when they could not understand the informed consent (Coast *et al.*, 1998; Keating *et al.*, 2005), generic simple tasks (Coleman *et al.*, 2012; Houliand *et al.*, 2012) or instructions related to the study protocol (Azpiazu Garrido *et al.*, 2003; Feo *et al.*, 2003; Kerse *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2013). Datta (2008) did not include subjects with "memory problems preventing completion of questionnaires" (Datta *et al.*, 2008). Some authors did not consider elderly with diagnosis of severe dementia (Borowiak and Kostka, 2004; Kostka and Bogus, 2007), dementia (Ryan *et al.*, 2006; Gusi *et al.*, 2008; Fusco *et al.*, 2011) or "severe psychiatric diseases" (Varas-Fabra *et al.*, 2006). Gusi & Cols (2008) also excluded patients with "attention or comprehension problems as Alzheimer's disease, apraxia, global aphasia, and other types of dementia or psychopathology (Gusi *et al.*, 2008). Sacanella & Cols (2011) and Jonkers & Cols (2009) did not define cognitive impairment or severe cognitive impairment, respectively, but excluded these patients (Jonkers *et al.*, 2009; Sacanella *et al.*, 2011).

Some studies applied the Mini Mental State Examination (MMSE) to measure cognitive function (18.9%), considering scores lower than seven (5.9%), 19 (5.9%), 20 (5.9%), 24 (76.4%) as cut-points for exclusion or did not establish a cut-point for exclusion (5.9%). There are two studies that also included mildly impaired patients (MMSE score 16-23) who had a caregiver (11.8%).

Other instruments had also been used to assess cognitive impairment: The Informant Questionnaire on Cognitive Decline short form (IQCODE-SF), a test that evaluates a spectrum of cognitive decline, based on responses of an informant who has known the patient for at least 10 years (De Rooij *et al.*, 2008); Groningen 15 Words test and the Trails B test (Jacobsen *et al.*, 2012); Pfeiffer's Short Portable Mental Status Questionnaire (Azpiazu Garrido *et al.*, 2002; Azpiazu Garrido *et al.*, 2003; Tidermark e Ponzer, 2003; Cai *et al.*, 2012; Fernandez-Martinez *et al.*, 2012); the clock drawing test used by Gjertsen (2010), who included cognitive impaired patients. This test has been reported to have good correlation with the Mini-Mental State Examination and is quick and easy to administer (Gjertsen, 2010).

EQ-5D

The studies estimates were largely based on face-to-face interviews (41.1%). Some authors chose to report clearly that

the questionnaire had been self-completed (21.1%). The questionnaires were also administered by mail (8.9%) and by phone (4.4%). Other studies had not been straight about the way the questionnaire was administered (15.6%).

The EQ-5D results were presented in a range of ways, such as: means (82.2%), medians (5.6%) or means/medians associated with measures of dispersion as standard deviation (61.1%) and confidence interval (22.2%) or according to the answers in the descriptive system (22.2%). Not all studies used the visual analog scale, which is a second part of the EuroQol questionnaire (38.9%).

Discussion

One important rationale for the systematic review is the feasibility of application of EQ-5D for elderly. Although it's a popular instrument, EQ-5D has limited use in geriatric field, especially in Latin America and Africa. A EQ-5D tariff had not been available in Brazil until recently, then it is plausible that no studies were carried out in this country (Santos *et al.*, 2016). Considering that the Brazilian elderlies' illiteracy reaches 26,5%, which is higher in poor municipalities (IBGE), it brings to the attention that there are no reports/the absence of reports on this issue. The availability of a visual version of EQ-5D will enable that elderly who have low education can be evaluated, especially in Latin America and Africa.

The EQ-5D is applied to a range of health conditions for the elderly, as it is also applied in the general population. The easy application of EQ-5D is its main advantage. This perception is confirmed by many authors studied (Hage *et al.*, 2003; Austin *et al.*, 2005; Grace *et al.*, 2007; Austin *et al.*, 2009). The EQ-5D applicability to specific diseases is controversy. The reasons for the debate are based on the fact that some researchers consider that generic instruments are less sensible to changes over time (Hage *et al.*, 2003; Vuorialho *et al.*, 2006; Datta *et al.*, 2008) and to recommend the use of specific tools to evaluate certain diseases (Hage *et al.*, 2003). Another authors have confirmed the reliability of this instrument to evaluate specific health conditions (Jakola *et al.*, 2010; Davis *et al.*, 2012).

Another controversial issue is the interpretation of the health related quality of life (HRQL) outcomes. Although the changes in HRQL scores are statistically significant, it may have no or limited clinical importance for the patient (Degl'innocenti *et al.*, 2004). It is possible that it occurs because of the nature of the concept. Quality of life is based on a personal perception of one's own health status (Fusco *et al.*, 2011). Despite this fact, Rolfson *et al.* (2016) identified that EQ-5D has a clear potential for application for measure of clinical impact of interventions in the elderly (Rolfson, 2016). There are some studies mentioned in this review that have attempted to establish a minimally important difference be-

tween the EQ-5D index score and the EQ-VAS, in order to indicate a minimal perceptible clinical improvement, although no consensus has been achieved (Hardy *et al.*, 2007; Gjertsen, 2010; Viccaro *et al.*, 2011).

In fact, the clinical impact of the measures taken with the EQ-5D should rely on many characteristics of the person who have replied the questionnaire. There is evidence that men report a better quality of life compared to women (Ferrer *et al.*, 2010; Fortuño Godes *et al.*, 2011; Fusco *et al.*, 2011; Fernandez-Martinez *et al.*, 2012; Kim *et al.*, 2012). On the other hand, there are studies that did not show this difference (Degl'innocenti and Olofsson, 2002; Ferrer *et al.*, 2011) or suggested that if the gender is combined with other factors such as economic condition, depression or disability, then it cannot have causality in self-perceived health status (Fernandez-Martinez *et al.*, 2012).

The achievement of quality of life measures in patients with cognitive problems is a major challenge that has been shown by this study. The vast majority of studies excluded these patients from their analyses and, when this does not occur, there are uncertainties regarding the use of EQ-5D for these patients. For some authors, the fact that EQ-5D does not directly measure cognition should interfere (Bryan *et al.*, 2005; Davis, 2010), others authors focus the discussion on the capacity of these patients to assess health-related quality of life using the EQ-5D instrument (Coucill *et al.*, 2001; De Rooij *et al.*, 2008; Gjertsen, 2010). There is a need for new research on the evaluation of the level of dementia that patients would become unable to reply the questionnaire.

The uses of *proxies* (filling out the questionnaires by caregivers or doctors) for cognitive impaired patients had been discussed in some studies, included in this review. There are differences between the assessments done by the patients and those done by their relatives/caregivers or clinician (Coucill *et al.*, 2001; Bryan *et al.*, 2005; Gjertsen, 2010). In a study with 64 patients with dementia, the overall valuation EQ-5D scores based on clinicians' answers was significantly higher than the score based on caregivers evaluation, and it was found more correlation clinician-patient for mobility and safe care (more observable dimensions) and caregiver-patient for usual activities and anxiety/depression (subjective dimensions) (Bryan *et al.*, 2005). Although Blomfeldt *et al.* (2005) observed low correlation between caregiver-patient for pain and anxiety/depression, they stated that the use of *proxies* is the only way to assess the HRQOL for cognitive impaired patients. Besides all this debate over the use of *proxies*, some authors also discuss the way the questionnaire is applied. The usual application for EQ-5D is a self-completed questionnaire, but in elderly, especially those with low education level, is often necessary to have an interviewer support (Coast *et al.*, 1998; EuroQol, 2016).

Although the user guides of EQ-5D recommends a standard presentation of data (Van Reenen e Oppe, 2015), there had been much discordance in our results. Some studies do not have the score in the form of utilities and show the results as a mean calculated, according to the participant's response (EQ-5D sub dimension scores: 1 = no problem, problem 2 = some, 3 = major problem) (Tidermark *et al.*, 2003; Grace *et al.*, 2007; Biçer *et al.*, 2009). There is a need to review the process ensuring to present EQ-5D-3L results according to the user guides of EQ-5D (Van Reenen e Oppe, 2015).

The broad spectrum of the review questions and the fail on presenting data by the researches precludes the extraction of utilities values, considering that the purpose of this review is to identify the state of the art with regard to trials that use EQ-5D in the elderly population.

Conclusions

The main limitation of the present study was to extract and standardize the data referring to EQ5D, since the primary studies do not present them in a standardized way.

This limits the direct comparison between different interventions. The researchers and the Journal's editors should follow the instructions of EQ-5D guideline, in order to present the EQ-5D results and to enable a comparison among different diseases.

In general, there is much disagreement in the literature regarding the standard of the EQ-5D that must be applied and its use for specific health conditions, in contrast to the use of specific tools. Finally, it is also necessary to produce more studies that assess the level of understanding presented by elderly, regarding EQ-5D when compared with other instruments. In our review, few trials have addressed these issues. Most authors only considered the EQ-5D questionnaire as an useful and practical tool in a general manner.

References

- Austin J, Williams R, Ross L, Moseley L, Hutchison S. Randomised controlled trial of cardiac rehabilitation in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(3):411-7.
- Austin J, Williams WR, Hutchison S. Multidisciplinary management of elderly patients with chronic heart failure: Five year outcome measures in death and survivor groups. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2009;8(1):34-9.
- Azpiazu Garrido M, Cruz Jentoft A, Villagrasa Ferrer JR, Abanades Herranz JC, García Marín N, Alvarez De Mon Rego C. [Quality of life in noninstitutionalized persons older than 65 years in two health care districts in Madrid]. *Aten Primaria.* 2003;31(5):285-92; discussion 293-4.
- Azpiazu Garrido M, Cruz Jentoft A, Villagrasa Ferrer JR, Abanades Herranz JC, García Marín N, Valero de Bernabé FA. Factores asociados a mal estado de salud percibido o a mala calidad de vida en personas mayores de 65 años. *Rev Esp Salud Publica.* 2002;76(6):683-99.
- Biçer M, Ozdemir B, Işçimen R, Saba D, Yanar M, Tüydüş O, Senkaya I, Cengiz M. Postoperative Results of Off-Pump Coronary By-pass Grafting in Elderly Patients: A Single Center Experience. *Open Cardiovasc Med J.* 2009;3:15-20.

- Borowiak E, Kostka T. Predictors of quality of life in older people living at home and in institutions. *Aging Clin Exp Res*. 2004;16(3):212-20.
- Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010. Tabela 28 - Taxa de analfabetismo da população de 15 anos ou mais de idade, por grupos de idade, segundo as Unidades da Federação e os municípios das capitais 2000/2010.
- Borowiak E, Kostka T. Influence of chronic cardiovascular disease and hospitalisation due to this disease on quality of life of community-dwelling elderly. *Qual Life Res*. 2006;15(7):1281-9.
- Bryan S, Hardyman W, Bentham P, Buckley A, Laight A. Proxy completion of EQ-5D in patients with dementia. *Qual Life Res*. 2005;14(1):107-18.
- Cai M, Tao K, Yang C, Li S. Internal fixation versus shoulder hemiarthroplasty for displaced 4-part proximal humeral fractures in elderly patients. *Orthopedics*. 2012;35(9):e1340-6.
- Coast J, Peters TJ, Richards SH, Gunnell DJ. Use of the EuroQoL among elderly acute care patients. *Qual Life Res*. 1998;7(1):1-10.
- Coleman SA, Cunningham CJ, Walsh JB, Coakley D, Harbison J, Casey M, et al. Outcomes among older people in a post-acute inpatient rehabilitation unit. *Disabil Rehabil*. 2012;34(15):1333-8.
- Coucil W, Bryan S, Bentham P, Buckley A, Laight A. EQ-5D in patients with dementia: an investigation of inter-rater agreement. *Med Care*. 2001;39(8):760-71.
- Datta S, Foss AJ, Grainge MJ, Gregson RM, Zaman A, Masud T, et al. The importance of acuity, stereopsis, and contrast sensitivity for health-related quality of life in elderly women with cataracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(1):1-6.
- Davis JC, Marra CA, Najafzadeh M, Liu-Ambrose T. The independent contribution of executive functions to health related quality of life in older women. *BMC Geriatr*. 2010;10:16.
- Davis JC, Bryan S, McLeod R, Rogers J, Khan K, Liu-Ambrose T. Exploration of the association between quality of life, assessed by the EQ-5D and ICECAP-O, and falls risk, cognitive function and daily function, in older adults with mobility impairments. *BMC Geriatrics*. 2012;12(1):65-5.
- de Rooij SE, Govers AC, Korevaar JC, Giesbers AW, Levi M, de Jonge E. Cognitive, functional, and quality-of-life outcomes of patients aged 80 and older who survived at least 1 year after planned or unplanned surgery or medical intensive care treatment. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(5):816-22.
- Deglinnocenti A, Elmfeldt D, Hansson L, Breteler M, James O, Lithell H, et al. Cognitive function and health-related quality of life in elderly patients with hypertension—baseline data from the study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). *Blood Press*. 2002;11(3):157-65.
- Deglinnocenti A, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Skoog I, et al. Health-related quality of life during treatment of elderly patients with hypertension: results from the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Hum Hypertens*. 2004;18(4):239-45.
- Dyer MT, Goldsmith KA, Sharples LS, Buxton MJ. A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:13.
- EuroQol. About EQ5D. 2016. Available at: <<http://www.euroqol.org/about-eq-5d.html>>. Accessed on: July 15, 2015.
- De Feo S, Mazza A, Camera F, Maestri A, Opasich C, Tramarin R. La distanza percorsa al test del cammino dopo chirurgia cardiaca in pazienti ultrasettantenni: un indicatore di risultato per la valutazione della qualità delle cure in riabilitazione intensiva. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2003;60(2):111-7.
- Fernandez-Martinez B, Prieto-Flores ME, Forjaz MJ, Fernández-Mayoralas G, Rojo-Pérez F, Martínez-Martín P. Self-perceived health status in older adults: Regional and sociodemographic inequalities in Spain. *Rev Saúde Pública*. 2012;46(2):310-9.
- Ferrer A, Badía T, Formiga F, Almeda J, Fernández C, Pujol R. Diferencias de género en el perfil de salud de una cohorte de 85 años. *Estudio Octabaix. Atención Primaria*. 2011;43(11):577-84.
- Ferrer A, Formiga F, Almeda J, Alonso J, Brotons C, Pujol R. Calidad de vida en nonagenarios: género, funcionalidad y riesgo nutricional como factores asociados. *Medicina Clínica*. 2010;134(7):303-6.
- Godesa JF, Viñetsc JR, Balicb MG, Pardo GS, Zueras JQ. Medida de la capacidad funcional y la calidad de vida relacionada con la salud de un grupo de personas mayores que llevan a cabo un programa de caminatas: estudio piloto. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2011;46:147-50.
- Fusco O, Ferrini A, Santoro M, Lo Monaco MR, Gambassi G, Cesari M. Physical function and perceived quality of life in older persons. *Aging Clin Exp Res*. 2012;24(1):68-73.
- Gjertsen JE, Vinje T, Engesaeter LB, Lie SA, Havelin LI, Furnes O, et al. Internal screw fixation compared with bipolar hemiarthroplasty for treatment of displaced femoral neck fractures in elderly patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(3):619-28.
- Grace RF, Gosley M, Smith P. Mortality and outcomes of elderly patients admitted to the intensive care unit at Cairns Base Hospital, Australia. *Crit Care Resusc*. 2007;9(4):334-7.
- Gusi N, Reyes MC, Gonzalez-Guerrero JL, Herrera E, Garcia JM. Cost-utility of a walking programme for moderately depressed, obese, or overweight elderly women in primary care: a randomised controlled trial. *BMC Public Health*. 2008;8:231.
- Hage C, Mattsson E, Ståhle A. Long-term effects of exercise training on physical activity level and quality of life in elderly coronary patients—a three- to six-year follow-up. *Physiother Res Int*. 2003;8(1):13-22.
- Hardy SE, Perera S, Roumani YF, Chandler JM, Studenski SA. Improvement in usual gait speed predicts better survival in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(11):1727-34.
- Houliand K, Kjeldsen BJ, Madsen SN, Rasmussen BS, Holme SJ, Nielsen PH, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in elderly patients: Results from the danish on-pump versus off-pump randomization study. *Circulation*. 2012;125(20):2431-9.
- Jacobsen DE, Melis RJ, Verhaar HJ, Olde Rikkert MG. Raloxifene and tibolone in elderly women: A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(2):189.e1-7.
- Jakola AS, Sørli A, Gulati S, Nygaard OP, Lydersen S, Solberg T. Clinical outcomes and safety assessment in elderly patients undergoing decompressive laminectomy for lumbar spinal stenosis: a prospective study. *BMC Surg*. 2010;10:34.
- Jonkers CC, Lamers F, Evers SM, Bosma H, Metsemakers JF, Van Eijk JT. Economic evaluation of a minimal psychological intervention in chronically ill elderly patients with minor or mild to moderate depression: a randomized trial (the DELTA-study). *Int J Technol Assess Health Care*. 2009;25(4):497-504.
- Keating JF, Grant A, Masson M, Scott NW, Forbes JF. Displaced intracapsular hip fractures in fit, older people: a randomised comparison of reduction and fixation, bipolar hemiarthroplasty and total hip arthroplasty. *Health Technol Assess*. 2005;9(41):iii-iv, ix-x, 1-65.
- Kerse N, Peri K, Robinson E, Wilkinson T, von Randow M, Kiata L. Does a functional activity programme improve function, quality of life, and falls for residents in long term care? Cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1445.
- Kim KI, Lee JH, Kim CH. Impaired health-related quality of life in elderly women is associated with multimorbidity: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Gend Med*. 2012;9(5):309-18.
- Kostka T, Bogus K. Independent contribution of overweight/obesity and physical inactivity to lower health-related quality of life in community-dwelling older subjects. *Z Gerontol Geriatr*. 2007;40(1):43-51.

- Lee HC, Chang KC, Tsauo JY, Hung JW, Huang YC, Lin SI; Fall Prevention Initiatives in Taiwan (FPIT) Investigators. Effects of a multifactorial fall prevention program on fall incidence and physical function in community-dwelling older adults with risk of falls. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(4):606-15.
- Blomfeldt R, Törnkvist H, Ponzer S, Söderqvist A, Tidermark J. Internal fixation versus hemiarthroplasty for displaced fractures of the femoral neck in elderly patients with severe cognitive impairment. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(4):523-9.
- Rolfson O, Wissig S, van Maasackers L, Stowell C, Ackerman I, Ayers D, et al. Defining an International Standard Set of Outcome Measures for Patients With Hip or Knee Osteoarthritis: Consensus of the International Consortium for Health Outcomes Measurement Hip and Knee Osteoarthritis Working Group. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(11):1631-9.
- Ryan T, Enderby P, Rigby AS. A randomized controlled trial to evaluate intensity of community-based rehabilitation provision following stroke or hip fracture in old age. *Clin Rehabil.* 2006;20(2):123-31.
- Sacanella E, Pérez-Castejón JM, Nicolás JM, Masanés F, Navarro M, Castro P, et al. Functional status and quality of life 12 months after discharge from a medical ICU in healthy elderly patients: a prospective observational study. *Crit Care.* 2011;15(2):R105.
- Santos M, Cintra MA, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-Filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. *Med Decis Making.* 2016;36(2):253-63.
- Tidermark J, Bergström G, Svensson O, Törnkvist H, Ponzer S. Responsiveness of the EuroQol (EQ 5-D) and the SF-36 in elderly patients with displaced femoral neck fractures. *Qual Life Res.* 2003;12(8):1069-79.
- Tidermark J, Ponzer S, Svensson O, Söderqvist A, Törnkvist H. Internal fixation compared with total hip replacement for displaced femoral neck fractures in the elderly. A randomised, controlled trial. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85(3):380-8.
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs Population Division. *World Population Ageing 2013*, New York: United Nations Publication, 2013.
- Van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument 2015.
- Varas-Fabra F, Martín EC, Torres LAP, Fernández MJF, Moral RR, Berge IE. Caídas en ancianos de la comunidad: prevalencia, consecuencias y factores asociados. *Aten Primaria.* 2006;38:450-5.
- Viccaro LJ, Perera S, Studenski SA. Is timed up and go better than gait speed in predicting health, function, and falls in older adults?. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(5):887-92.
- Vuorialho A, Karinen P, Sorri M. Effect of hearing aids on hearing disability and quality of life in the elderly. *Int J Audiol.* 2006;45(7):400-5.

Qualidade de vida relacionada ao transplante de fígado em polineuropatia amiloidótica familiar: uma revisão sistemática

Quality of life related to liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy: a systematic review

Rodrigo Fernandes Alexandre¹, Márcia Waddington Cruz², Adriana Ribeiro³, Roberta Arinelli Fernandes⁴, Laura Murta Amaral⁵

DOI: 10.21115/JBES.v8.n3.p234-241

Palavras-chave:

qualidade de vida, transplante de fígado, neuropatias amiloides familiares

Keywords:

quality of life, liver transplantation, amyloid neuropathies, familial

RESUMO

Objetivos: Avaliar o impacto do transplante de fígado sobre a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em pacientes com polineuropatia amiloidótica familiar (PAF). **Métodos:** Uma revisão sistemática da literatura foi realizada até dezembro de 2015 em bases de dados eletrônicas. Os desfechos avaliados referem-se às dimensões físicas e mentais analisadas nos questionários de QVRS. **Resultados:** Seis estudos foram selecionados para revisão. Antes e após o transplante de fígado, os pacientes com PAF apresentaram QVRS significativamente pior em comparação com a população geral, composta por pessoas com doenças crônicas ou de pacientes sem PAF transplantados. Quatro anos após o transplante, os domínios de bem-estar físico e emocional também foram significativamente menores para os pacientes com PAF. A comparação entre os períodos pré e pós-transplante mostrou uma melhora no componente mental de pacientes sem PAF e piora em PAF. O componente físico apresentou melhora para ambos os grupos, embora tenha sido significativamente maior no grupo sem PAF. Em comparação com pacientes com PAF que não receberam transplante, apenas o componente físico mostrou uma diferença significativa 12 meses após o transplante de fígado para o grupo com PAF que recebeu o transplante. **Conclusão:** Pacientes com PAF apresentaram piores escores de QVRS em comparação com os pacientes sem PAF que receberam transplante e a população controle. Dentre os pacientes com PAF (com e sem transplante), o transplante de fígado não apresentou impacto significativo sobre o componente mental da qualidade de vida.

ABSTRACT

Objectives: To assess the impact of liver transplantation on health-related quality of life (HRQoL) of patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). **Methods:** A systematic literature review was conducted until December 2015 in electronic databases. The outcomes assessed were physical and mental dimensions assessed in HRQoL questionnaires. **Results:** Six studies were selected for review. Before and after liver transplantation, patients with FAP showed a significantly worse HRQoL when compared to the overall control population, chronic diseases, and non-FAP transplanted patients. Four years after transplantation, the physical and emotional well-being domains were also significantly lower for patients with FAP. The comparison between pre- and post-transplantation periods showed an improvement in the mental component of non-FAP patients and FAP worsening. The physical component showed an improvement for both groups, although it was significantly

Recebido em: 29/06/2016. Aprovado para publicação em: 13/12/2016

1. Gerente de Farmacoeconomia, Pfizer, São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (HUCFF-UFRJ). Centro de Estudos em Paramiloidose Antônio Rodrigues de Mello (CEPARM), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Gerente médica sênior para doenças raras, Pfizer, São Paulo, SP, Brasil.

4. Diretora médica. Sense Company, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

5. Gerente de projetos. Sense Company, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Financiamento: Este estudo foi patrocinado pela Pfizer.

Conflitos de interesse: Rodrigo Fernandes Alexandre e Adriana Ribeiro são colaboradores da Pfizer. Márcia Waddington Cruz é funcionária do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro e não recebeu apoio financeiro para a participação no desenvolvimento deste manuscrito. Roberta Arinelli Fernandes e Laura Murta Amaral são funcionárias da Sense Company e foram contratadas pela Pfizer como consultoras para o desenvolvimento do presente manuscrito.

Autor correspondente: Rodrigo Fernandes Alexandre. Rua Alexandre Dumas, 1860, Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04717-904. Telefone: +55 (11) 5185-8599. E-mail: rodrigo.alexandre@pfizer.com

higher in the non-FAP group. When compared to non-transplanted FAP patients, only the physical component showed a significant difference 12 months after liver transplantation for the transplanted FAP group. **Conclusion:** FAP patients showed worse HRQoL scores when compared to non-FAP transplanted patients and the control population. Among FAP patients (between transplanted and non-transplanted patients), liver transplantation did not show a significant impact on the mental component of quality of life.

Introdução

A polineuropatia amiloidótica familiar associada à transtirretina (PAF-TTR) é uma doença rara, hereditária, autossômica dominante, caracterizada por neuropatia autonômica periférica e progressiva com deposição amiloidótica sistêmica e neurônica (Monteiro *et al.*, 2004). As taxas mais altas de prevalência são observadas em Portugal, Suécia e Japão. No entanto, casos de PAF já foram descritos no Brasil, na França, na Espanha, no Reino Unido e nos Estados Unidos (Monteiro *et al.*, 2004; Herlenius *et al.*, 2004; Ando *et al.*, 2005).

Três tipos principais de PAF são definidos de acordo com a proteína precursora de amiloide. O tipo mais comum está associado à produção de uma proteína transtirretina (TTR) mutante. Esta TTR mutante pode se dissociar de sua forma tetrâmera nativa e então ser enovelada incorretamente e se agregar às fibras de amiloides, levando à amiloidose (especialmente no sistema nervoso autônomo e periférico e no coração), causando disfunção progressiva (Ando *et al.*, 2005; Adams *et al.*, 2016).

De acordo com a literatura, são observadas mais de 100 mutações diferentes, simples ou duplas, ou uma deleção no gene *TTR*. Dentre elas, a mutação mais comum é a alteração de uma metionina para uma valina na posição 30 (Val30Met) do cromossomo 18. A mutação Val30Met é associada principalmente à neuropatia, enquanto outras mutações de *TTR*, como Val122Ile, Ile68Leu, Thr60Ala, Leu111Met, induzem a amiloidose cardíaca (caracterizada por cardiomiopatia progressiva) como característica predominante (Ando *et al.*, 2005; Guevara *et al.*, 2003; Conceição *et al.*, 2015).

De modo geral, a PAF-TTR pode ser classificada em três estádios de acordo com o sistema de estadiamento de Coutinho, que teve como base os pacientes portugueses com a mutação V30M e que utiliza o *status* de deambulação, bem como os outros sinais e sintomas da doença. O estágio I inclui pacientes com doença limitada aos membros inferiores. Eles podem andar sem nenhuma ajuda, podendo ser observada uma leve fraqueza dos extensores do hálux. No estágio II, observa-se a progressão dos sinais motores nos membros inferiores com marcha escarvante e amiotrofias; os músculos das mãos começam a ficar fracos e improdutivos. O paciente ainda deambula, embora necessite de assistência. Por fim, o paciente no estágio III está acamado ou em cadeira de rodas, e há a presença de fraqueza generalizada e arreflexia. A dura-

ção do estágio é de aproximadamente $5,6 \pm 2,8$ anos para o estágio I, $4,8 \pm 3,6$ anos para o estágio II e $2,3 \pm 3,1$ anos para o estágio III (Adams, 2013; Coutinho *et al.*, 1980).

Sem tratamento, a sobrevida média em PAF-TTR é de aproximadamente 10 anos após o início dos sintomas (Guevara *et al.*, 2003; Sharma *et al.*, 2003). O sistema nervoso periférico é geralmente o mais impactado e tem nervos sensitivos, motores e autônomos afetados. A neuropatia sensorial periférica nos membros inferiores, com dor e alteração na sensação térmica, é geralmente o sintoma inicial, seguida por deficiências motoras que levam os pacientes à incapacidade deambulatória. Em alguns casos, a manifestação clínica primária ocorre nos olhos, o que resulta em comprometimento visual com opacidade vítrea, ceratoconjuntivite seca e glaucoma. A perda de peso geralmente é progressiva, resultando em caquexia. Os sintomas autonômicos incluem hipotensão postural grave, vômitos, retenção ou incontinência urinária, síndrome nefrótica e insuficiência renal progressiva, diarreia, constipação, incontinência fecal e disfunção erétil. O comprometimento cardíaco ocorre em 80% dos pacientes (Monteiro *et al.*, 2004; Ando *et al.*, 2013; Hou *et al.*, 2007). As causas de morte estão, em geral, relacionadas às infecções e à subnutrição; no entanto, outras causas que não estão diretamente relacionadas à doença também podem contribuir (Ando *et al.*, 2005; Conceição *et al.*, 2015; Ando & Suhr, 1998; Suhr *et al.*, 1995; Cruz & Benson, 2015).

A TTR pode ser produzida no fígado, na retina e no plexo coroide (Drent *et al.*, 2009). No entanto, a produção de TTR ocorre inicialmente no fígado, o que torna o transplante hepático uma alternativa para o tratamento dos pacientes afetados (Herlenius *et al.*, 2004; Sharma *et al.*, 2003). Ao substituir o fígado que produz a proteína mutante, espera-se que não ocorra uma progressão maior da doença (Drent *et al.*, 2009; Suhr, 2003). Os dados da sobrevida em longo prazo (20 anos) após o transplante de fígado revelaram resultados excelentes nos pacientes bem selecionados, especialmente naqueles com mutação V30M de início precoce (Ericzon *et al.*, 2015).

A literatura já revelou que o transplante de fígado pode melhorar a qualidade de vida de pacientes com comprometimento hepático e que a referida melhora é mantida por um período de seis meses após o procedimento (Telles-Correia *et al.*, 2009). A inclusão da medição da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) nos resultados de transplantes de fígado em pacientes com PAF permite que uma avaliação

completa seja conduzida a respeito do impacto psicossocial da doença e do tratamento, além de análises de sobrevivência (Drent *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2005).

O presente estudo foi realizado para avaliar a QVRS em pacientes com PAF em períodos pré- e pós-transplante de fígado por meio de uma revisão sistemática da literatura.

Métodos

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE (via PubMed), Literatura da América Latina e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), EMBASE, Registro Central Cochrane de Estudos Controlados e a Biblioteca Cochrane, até Dezembro de 2015. As buscas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.

As buscas foram realizadas utilizando-se os termos "Amyloid Neuropathies, Familial" e "Quality of Life" ou seus sinônimos ("Value of Life" ou "Quality-Adjusted Life Years" ou "Patient Satisfaction" ou "Patient Preference") via vocabulário controlado MeSH para a base de dados do PubMed e adaptado para as demais bases, de acordo com as especificidades de cada uma. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Como critérios de elegibilidade predefinidos, foram considerados revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais prospectivos ou retrospectivos com metodo-

logia estruturada, utilização de questionário autorreferido e que reportassem a QVRS em pacientes com PAF.

Os desfechos de interesse dizem respeito às dimensões avaliadas nos instrumentos de avaliação de qualidade de vida aplicados aos pacientes com PAF.

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Resultados

Pesquisa bibliográfica

A revisão sistemática da literatura conduzida em dezembro de 2015 resultou em 121 referências bibliográficas nas bases de dados PubMed, LILACS e EMBASE, incluindo três referências localizadas nas listas de referências dos artigos identificados e artigos relevantes da revisão. Após a leitura dos títulos e resumos, 113 referências que não atenderam aos critérios de elegibilidade, bem como referências duplicadas, foram excluídas. Desse modo, 8 artigos foram selecionados para uma análise detalhada de seu conteúdo. Seis estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram considerados para a revisão (Figura 1).

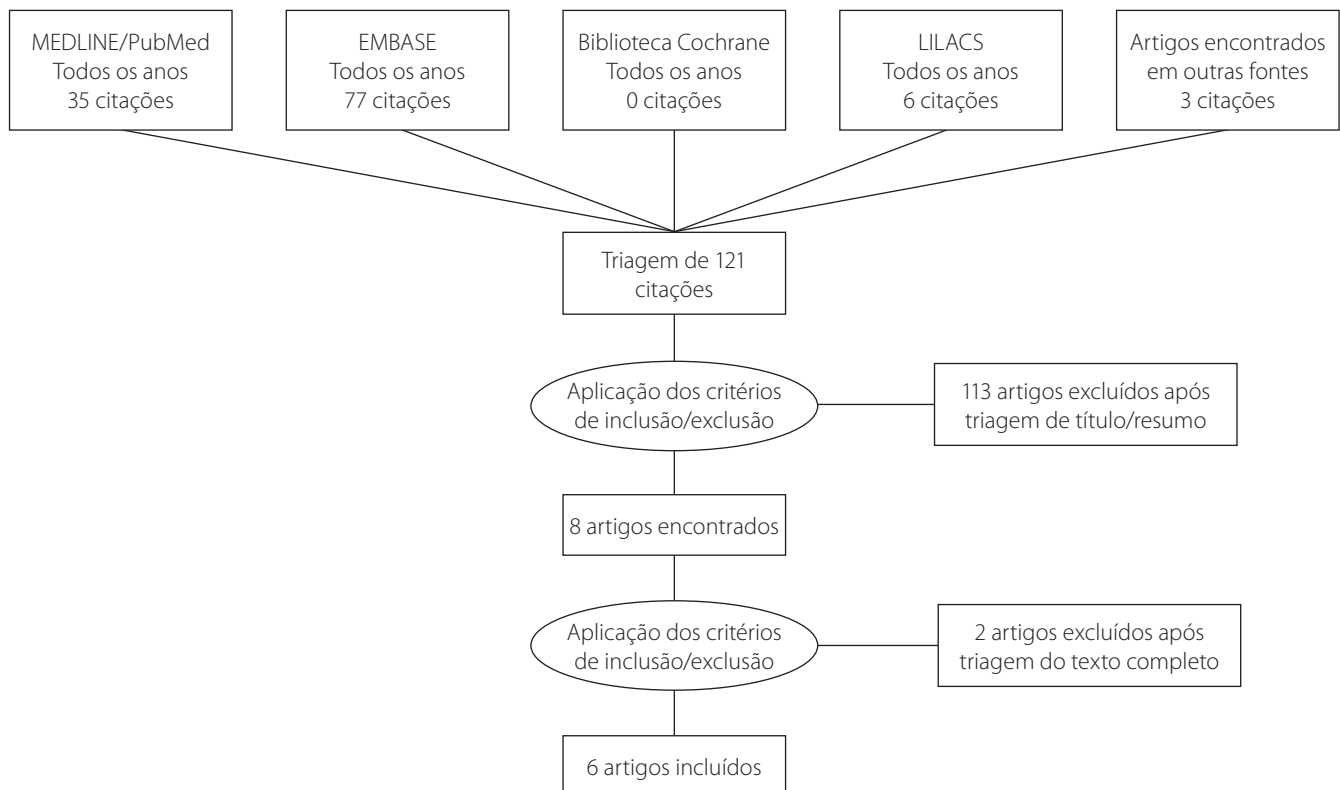


Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos estudos para a revisão sistemática.

Características dos estudos incluídos

Os desenhos dos estudos incluídos, os tamanhos amostrais, os períodos de acompanhamento e os instrumentos utilizados para a avaliação da QVRS estão descritos na Tabela 1. Cinco estudos incluídos são artigos completos publicados em periódicos entre 1996 e 2014, e um deles estava disponível na forma de um resumo (Conceição *et al.*, 2011). Três estudos são transversais, e três observacionais prospectivos. Ao todo, 331 pacientes (285 com PAF e 46 com doença hepática crônica) foram avaliados antes e/ou após a realização do transplante de fígado.

Qualidade de vida relacionada à saúde no período anterior à realização do transplante hepático

Um estudo avaliou a QVRS antes do transplante hepático (Conceição *et al.*, 2011) por meio do questionário EuroQol (EQ-5D) e dados provenientes do registro global de pacientes *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey* (THAOS). O EQ-5D consiste em um instrumento genérico, multidimensional, que avalia o estado de saúde em cinco domínios. Para

cada item há uma pontuação de 1, 2 e 3 (sem problemas, alguns problemas e problemas extremos, respectivamente). A combinação dos resultados das pontuações desses cinco domínios produz o estado final de saúde. Para cada estado de saúde é designado um valor de utilidade. Esse valor de utilidade varia de 0 (equivalente à morte) a 1 (equivalente à saúde perfeita), embora valores negativos (piores que a morte) possam ser obtidos (EuroQol Research Foundation, 2015). Dados de pacientes com PAF-TTR foram comparados à população geral (por faixa etária) e a indivíduos com outras doenças crônicas (Sullivan *et al.*, 2005).

Foram incluídos 225 pacientes sintomáticos e todos completaram o questionário EQ-5D. A média da pontuação de utilidade (\pm erro-padrão) obtida por EQ-5D em pacientes com PAF e na população geral está descrita na Tabela 2. Os pacientes com PAF apresentaram pontuações significativamente menores do que as pontuações observadas para a população geral. Em comparação aos pacientes com outras doenças crônicas, a coorte THAOS avaliada apresentou pontuações significativamente menores, de forma estatística-

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Estudo	Desenho	N	Acompanhamento	Instrumentos utilizados na avaliação da HRQoL
Conceição, 2011 (Conceição <i>et al.</i> , 2011)	Estudo transversal	225	Antes do transplante	EQ-5D
Telles-Correia, 2014 (Telles-Correia <i>et al.</i> , 2014)	Estudo de coorte prospectivo	62 (20 pacientes com PAF e 42 com doença hepática crônica)	Antes do transplante e 12 meses após o transplante	SF-36
Telles-Correia, 2009 (Telles-Correia <i>et al.</i> , 2009)	Estudo de coorte prospectivo	66 (20 pacientes com PAF e 46 com doença hepática crônica)	Antes do transplante e 6 meses após o transplante	SF-36 e DIFQL
Drent, 2009 (Drent <i>et al.</i> , 2009)	Estudo transversal	9	Mediana de 6 anos (4-12 anos) após o transplante de fígado	SF-36
Jonsén, 2001 (Jonsén <i>et al.</i> , 2001)	Estudo de coorte prospectivo	19	1 a 2 anos antes do transplante e 1 a 5 anos após o transplante	Índice e questionário de Karnofsky
Jonsén, 1996 (Jonsén <i>et al.</i> , 1996)	Estudo transversal	12	Após o transplante	Índice e questionário de Karnofsky

PAF: polineuropatia amiloidótica familiar; ED-5D: EuroQol; SF-36: *Medical Outcome Study 36-item Short Form Survey*.

Tabela 2. Média e erro-padrão da pontuação de EQ-5D para a população do *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey* (THAOS) e para a população geral. (Conceição *et al.*, 2011)

	População da THAOS	População geral	Valor P
18-34 anos de idade	0,81 \pm 0,02	0,92 \pm 0,00	0,0001
35-49 anos de idade	0,68 \pm 0,03	0,88 \pm 0,00	0,0001
50-64 anos de idade	0,57 \pm 0,04	0,84 \pm 0,00	0,0001
> 65 anos de idade	0,58 \pm 0,05	0,79 \pm 0,00	0,0001

ticamente significativa para QVRS [THAOS (50 – 64 anos de idade): 0,58; diabetes: 0,76; acidente vascular cerebral: 0,69; enfisema: 0,68; insuficiência cardíaca congestiva: 0,64; artrite reumatoide: 0,66; $p < 0,0001$ para todas as comparações] (Conceição *et al.*, 2011).

Qualidade de vida relacionada à saúde no período posterior à realização do transplante hepático

A QVRS após o transplante de fígado foi avaliada em 21 pacientes, sendo 71,4% do sexo masculino. No momento do transplante, as médias de idade para a coorte, de duração da doença e de acompanhamento após o procedimento eram de 47 anos de idade, 45 meses e 44,5 meses, respectivamente (Drent *et al.*, 2009; Jonsén *et al.*, 1996).

O primeiro estudo (Drent *et al.*, 2009) avaliou a melhora na QVRS, medida com o *Short Form-36* (SF-36), 4 anos após o transplante de fígado. Todos os pacientes foram avaliados anualmente quanto à presença de doenças relacionadas à PAF. A intensidade dos sinais e sintomas relacionados à doença bem como o monitoramento da estabilização, da progressão e da melhora foram avaliados anualmente e relatados no Registro Mundial de Transplantes em Polineuropatia Amiloidótica Familiar (FAPWTR). De acordo com os resultados, no primeiro e segundo anos, 22,2% e 77,7% dos pacientes, respectivamente, relataram que houve melhora na saúde de modo geral. Com relação ao número de pacientes que relatou agravamento, houve um aumento de 50% do primeiro ano em relação ao quarto ano. O número de pacientes que relatou um agravamento significativo permaneceu o mesmo.

Outro estudo (Jonsén *et al.*, 1996) avaliou a qualidade de vida após o transplante, a satisfação dos pacientes com o resultado das operações, além de identificar os sintomas físicos e mentais que tiveram algum impacto na qualidade de vida. Não foi encontrado instrumento para a avaliação da satisfação que pudesse ser utilizado neste estudo. Desse modo, foi adaptado um questionário que era utilizado para a avaliação da qualidade de vida de pacientes submetidos à quimioterapia. As modificações foram realizadas, especialmente em relação aos sintomas, para que o questionário fosse adequado a todas as populações de PAF. As alterações também foram realizadas para que mudanças após o transplante de fígado fossem incorporadas. Quanto aos resultados do transplante, 66% relataram estar completamente satisfeitos e 34% relataram estar satisfeitos, embora não completamente. Quanto à melhoria dos sintomas após o transplante, 83% relataram uma melhora evidente ou substancial. Quanto à satisfação com a vida cotidiana, 92% dos pacientes relataram estar completamente satisfeitos ou satisfeitos. De acordo com a escala de disfunção neuropática, apenas as pontuações para os sintomas mentais ($p < 0,05$) e de membros superiores ($p < 0,02$) foram significativamente correlacionadas à satisfação do paciente com sua vida cotidiana.

Na avaliação da vida social com membros da família e amigos, 33% dos pacientes a avaliaram como insatisfatória, 42% como satisfatória, embora não completamente, e 25% como completamente satisfatória. O escore de vida social apresentou uma correlação estatisticamente significativa com a disfunção de membros superiores ($p < 0,02$), escores de funcionalidade dos membros inferiores ($p < 0,005$), sintomas mentais ($p < 0,05$), dor nos membros inferiores e superiores ($p < 0,01$) e a escala de Karnofsky ($p < 0,001$) (Jonsén *et al.*, 1996).

A escala de Karnofsky (que classifica os pacientes com base no comprometimento funcional) e a disfunção dos membros superiores também estiveram significativamente correlacionadas à sensação de dependência nos cuidados com a saúde e de possuir uma vida limitada ou fora de controle ($p < 0,01$ e $p < 0,02$, respectivamente, quanto à dependência nos cuidados com a saúde; e $p < 0,02$ e $p < 0,01$, respectivamente, quanto à avaliação da capacidade de decisão sobre a vida cotidiana). As pontuações para a função dos membros inferiores, dor e sistema nervoso autônomo também estiveram correlacionadas à avaliação da capacidade do paciente de decidir sobre a sua vida cotidiana ($p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,05$, respectivamente) (Jonsén *et al.*, 1996).

A mediana das pontuações para os oito domínios de saúde avaliados pelo SF-36 nos primeiros quatro anos após o transplante foi descrita em um estudo (Drent *et al.*, 2009). Em três domínios (capacidade funcional, limitações da função social devido à saúde física e aos problemas emocionais), os pacientes mantiveram a pontuação mediana no primeiro e quarto anos. Para quatro domínios (dor, percepção geral da saúde, vitalidade, função social), houve uma redução na pontuação mediana e, em apenas um domínio (limitação da função social devido aos problemas emocionais), a pontuação mediana foi mais alta no quarto ano, em comparação com o primeiro ano. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os anos (Drent *et al.*, 2009).

A comparação desses resultados com os resultados dos pacientes sem PAF revelou que o grupo com PAF apresentou pontuações significativamente mais baixas ($p < 0,04$), com exceção das limitações da função social devido aos problemas emocionais. A comparação com a população controle holandesa revelou que os pacientes com PAF apresentaram pontuações significativamente mais baixas em cinco dos oito domínios avaliados (capacidade funcional, limitações da função social devido à saúde física, percepção geral da saúde, vitalidade e função social) (Drent *et al.*, 2009).

Qualidade de vida relacionada à saúde antes e após o transplante hepático

A comparação da QVRS antes e após o transplante de fígado foi avaliada em 39 pacientes por meio de três estudos (Telles-Correia *et al.*, 2009; Jonsén *et al.*, 2001; Telles-Correia *et al.*, 2014).

Inicialmente, a qualidade de vida (por meio do questionário SF-36) e a satisfação do paciente foram avaliadas. Antes do transplante, as pontuações absolutas para os componentes físicos e mentais da qualidade de vida eram de 63,00 e 58,00 e, após o transplante, de 55,92 e 66,00, respectivamente. Esses valores, quando comparados com os valores de referência em indivíduos saudáveis (componente físico: 73,08 e componente mental: 67,14), revelaram que as pontuações observadas durante o período pré-transplante foram significativamente mais baixas (Telles-Correia *et al.*, 2009).

O nível de satisfação do paciente foi avaliado no primeiro e segundo anos após o transplante. De acordo com os resultados, todos os pacientes relataram estar esperançosos em relação ao futuro. Após dois anos ou mais da realização do transplante, 56% e 37% dos pacientes relataram estar satisfeitos e muito satisfeitos, respectivamente, com os resultados. Apenas um paciente relatou estar insatisfeito (Jonsén *et al.*, 2001).

Para a comparação entre os períodos pré e pós-transplante, um dos estudos (Telles-Correia *et al.*, 2009) desenvolveu uma nova variável (DIFQL) que permitiu medir a diferença entre qualidade de vida 6 meses após o transplante (QL6M) e antes do transplante (QLBT) (DIFQL= QL6M – QLBT). Em comparação com o grupo de pacientes com doença hepática, que também foram submetidos ao transplante de fígado, a DIFQL para o componente mental da qualidade de vida em pacientes com PAF apresentou piora, ao passo que para os pacientes com doença hepática houve melhora (-7,08 *versus* 18,47). Quando a DIFQL foi avaliada para o componente físico, melhoras semelhantes foram observadas em ambos os grupos. No entanto, os pacientes com PAF apresentaram melhoras mais discretas do que o grupo com doenças hepáticas (8,00 *versus* 16,76).

Em outro estudo (Telles-Correia *et al.*, 2014), a comparação da avaliação de qualidade de vida (por meio do questionário SF-36) em períodos pré- e pós-transplante, entre os pacientes com PAF (com transplante) e um grupo controle, incluiu pacientes que apresentavam a doença, mas que ainda não haviam sido submetidos ao procedimento. A avaliação da qualidade de vida antes do transplante não apresentou diferença entre os grupos. Por outro lado, 12 meses após o procedimento, diferenças significativas foram observadas para o componente físico da qualidade de vida (65,25 para pacientes transplantados e com PAF *versus* 43 para o grupo controle; $p = 0,010$). Para o componente mental, não foi observada diferença significativa.

Um terceiro estudo (Jonsén *et al.*, 2001) avaliou a diferença entre os dois períodos por meio de um questionário. Na avaliação realizada um e dois anos após o transplante de fígado foi observado aumento significativo na pontuação total dos sintomas mentais ($p < 0,01$). Para o mesmo período, também foi observado aumento significativo na pontuação de depressão ($p < 0,01$), apatia ($p < 0,05$) e cansaço ($p < 0,02$).

Os domínios da qualidade de vida relacionada à capacidade de trabalhar e às atividades de lazer foram afetados de forma negativa. Cinquenta por cento dos pacientes relataram que sua capacidade de trabalhar foi reduzida no segundo período de acompanhamento, ao passo que 43% relataram uma redução nas atividades de lazer. Para o mesmo período, 37% dos pacientes relataram se sentir mais inseguros na vida cotidiana, além de ter sido observado um agravamento significativo entre as avaliações ($p = 0,05$). Também foi observado que 50% dos pacientes ainda dependiam do sistema de saúde dois anos ou mais após o transplante (Jonsén *et al.*, 2001).

Discussão

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com a finalidade de avaliar a QVRS em pacientes com PAF. Foram encontrados dados publicados quanto à qualidade de vida antes e depois do transplante de fígado. Para o período pré-transplante, para fins de comparação, foram utilizadas as informações a respeito dos pacientes incluídos no registro internacional THAOS.

De acordo com os resultados dos estudos publicados e incluídos nesta revisão sistemática, os pacientes sintomáticos com mutações associadas à neuropatia periférica apresentaram uma QVRS pior em comparação com a população geral e com os pacientes com outras doenças crônicas. O mesmo foi observado na comparação dos componentes físicos e mentais da qualidade de vida entre os pacientes com PAF e indivíduos saudáveis (Drent *et al.*, 2009; Telles-Correia *et al.*, 2009; Conceição *et al.*, 2011; Coelho *et al.*, 2013).

A avaliação da qualidade de vida após o transplante em pacientes com PAF apresentou pontuações baixas (porém estáveis) a respeito do bem-estar físico e agravamento do componente mental da qualidade de vida em comparação com os pacientes com transplante de fígado sem PAF e/ou a população controle. Além disso, os pacientes com um período de acompanhamento mais longo apresentaram maior comprometimento em quase todos os domínios de saúde avaliados (Drent *et al.*, 2009; Telles-Correia *et al.*, 2009).

Também foi observado que mais da metade dos pacientes percebeu uma melhora significativa nos sintomas e considerou os resultados do transplante como satisfatórios (Jonsén *et al.*, 1996; Jonsén *et al.*, 2001). A avaliação da vida social apresentou resultados semelhantes, no entanto, uma parte dos pacientes relatou não estar completamente satisfeita (Jonsén *et al.*, 1996).

Resultados pouco satisfatórios foram descritos na avaliação de componentes mentais da qualidade de vida, que podem ser uma consequência das altas expectativas a respeito do transplante. Resultados negativos também foram descritos para a qualidade de vida relacionada à capacidade

de trabalhar e às atividades de lazer (Jonsén *et al.*, 2001; Correia *et al.*, 2014).

Algumas limitações foram observadas neste estudo. Como essa doença é rara, a maior parte dos estudos avaliados apresentou um número pequeno de pacientes. Outra limitação de parte dos estudos avaliados consistiu no uso de instrumentos genéricos para a avaliação da qualidade de vida, que podem não ser suficientemente sensíveis para detectar alterações na qualidade de vida dos pacientes com PAF. Devido a essas limitações, os dados a respeito da QVRS de pacientes com PAF necessitam de mais estudos para a confirmação dos achados descritos.

O transplante de fígado nos pacientes com PAF tem o intuito de interromper a progressão em longo prazo da doença amiloidótica, para preservar as funções neurológicas e estender a sobrevida do paciente (Drent *et al.*, 2009; Jonsén *et al.*, 2001). De acordo com o FAPWTR, entre 1990 e 2010, um total de 1.940 pacientes foi submetido a 2.127 transplantes de fígado, em 77 centros de 19 países. Desse total, 4,6% foram realizados no Brasil (Ericzon *et al.*, 2015; The Familial Amyloidotic Polyneuropathy, 2011). Embora os dados a respeito dos transplantes apresentem um aumento significativo na quantidade de procedimentos realizados (para qualquer indicação) desde 1985, esse aumento não é suficiente, uma vez que um grande número de pacientes ainda se encontra na lista de espera (ABTO, 2016). Esse fato é agravante, uma vez que o transplante é recomendado no início da evolução da doença, antes da perda do funcionamento neurológico, que pode não ser recuperado (Drent *et al.*, 2009; Suhr, 2003; Planté-Bordeneuve, 2011). Além disso, a comparação dos dados de sobrevida da coorte do FAPWTR em pacientes em acompanhamento no Brasil revelou a necessidade de melhor controle da PAF no país, devido à observação de um tempo mais longo de duração da doença antes do transplante e uma taxa menor da sobrevida global em 5 anos (The Familial Amyloidotic Polyneuropathy, 2011; Bittencourt, 2002).

Outros fatores que também devem ser levados em consideração a respeito do transplante são o impacto e as consequências do procedimento na vida do paciente. As complicações mais frequentes associadas ao transplante de fígado são hemorragias, trombose nas anastomoses vasculares, infecções (devido à imunossupressão), alterações renais e rejeição do fígado doado (Méndez-Sánchez *et al.*, 2014). Devido à possível ocorrência dessas complicações, os pacientes com PAF que atenderem ao critério para o transplante (fase inicial da doença) poderão relatar piora da qualidade de vida após o transplante em comparação com o período anterior a ele. No entanto, essa percepção poderá ocorrer devido às consequências graves do procedimento em comparação com as poucas limitações causadas pela PAF nos estádios iniciais.

Dentre os pacientes com doenças hepáticas graves que são submetidos ao transplante de fígado, essa percepção ocorre de uma maneira diferente, uma vez que esses pacientes estão acostumados a viver em condições debilitantes. Desse modo, o transplante, mesmo com todas as suas limitações inerentes, de fato proporciona uma melhora nas condições de saúde e, como consequência, na qualidade de vida desses pacientes.

Nesse contexto, o uso de novas terapias farmacológicas no tratamento de PAF surgiu como uma alternativa terapêutica. No entanto, as opções de tratamento atuais são limitadas. No momento, um estabilizador de TTR (meglumina de tafamidis) é o único medicamento aprovado para o controle da PAF e que foi registrado na Anvisa em novembro de 2016 (Conceição *et al.*, 2015). Esse agente diminui a velocidade da progressão da amiloidogênese de TTR ao estabilizar o tetrâmero mutante de TTR e aumentar sua estabilidade, evitando a dissociação em monômeros (Adams *et al.*, 2016; Planté-Bordeneuve, 2011). Outra estratégia para o tratamento de PAF é a terapia gênica, com o uso de RNAs de interferência, oligonucleotídeos antisense e clivagem específica por ribozimas (Kurosawa *et al.*, 2005; Tanaka *et al.*, 2001). Esses agentes estão em fase de desenvolvimento clínico.

Conclusão

De acordo com os estudos avaliados, o resultado desta revisão sistemática indica que pacientes com PAF submetidos ao transplante de fígado apresentam pontuações piores de QVRS em comparação aos pacientes sem PAF, também submetidos ao procedimento. Resultados piores foram observados para o componente mental, e o componente físico apresentou melhora significativamente menor do que aquela vista no grupo sem PAF.

Referências bibliográficas

- Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2016;29 Suppl 1:S14-26.
- Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6(2):129-39.
- Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:31.
- Ando Y, Nakamura M, Shukuro A. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol.* 2005;62:1057-62.
- Ando Y, Suhr O. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). *Amyloid.* 1998;5(4):288-300.
- Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). RBT – Registro Brasileiro de Transplantes 2016. São Paulo: ABTO; 2016.

- Benson MD, Kluge-Beckerman B, Zeldenrust SR, Siesky AM, Bodenmiller DM, Showalter AD, et al. Targeted suppression of an amyloidogenic transthyretin with antisense oligonucleotides. *Muscle Nerve*. 2006;33(5):609-18.
- Bittencourt P, Couto C, Farias A, Marchiori P, Massarollo P, Mies S. Results of liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy type I in Brazil. *Liver Transpl*. 2002;8(1):34-9.
- Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS – The transthyretin amyloidosis outcomes survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):63-76.
- Conceição I, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Waddington Cruz M, Ericzon B, Falk R, et al. An evaluation of the quality of life in symptomatic patients in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). Proceedings of the 21st Meeting of the European Neurological Society; 2011 may 28-31; Lisbon, Portugal. 2011.
- Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HH-J, Simoneau D, Ong M-L, et al. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2015;9:5-9.
- Coutinho P, Martins da Silva A, Lopes Lima J, Resende Barbosa A. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. In: Glenne GG, Pinho e Costa P, Falcao de Freitas A, editors. *Amyloid and Amyloidosis*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980. p. 88-98.
- Cruz MW, Benson MD. A review of tafamidis for the treatment of transthyretin-related amyloidosis. *Neurol Ther*. 2015;4(2):61-79.
- Drent G, Graveland CW, Hazenberg BPC, Haagsma EB. Quality of life in patients with familial amyloidotic polyneuropathy long-term after liver transplantation. *Amyloid*. 2009;16(3):133-41.
- Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? *Transplantation*. 2015;99(9):1847-54.
- EuroQol Research Foundation. EuroQol [Internet]. 2015 [citado 2015 jun. 21]. Disponível em: <<http://www.euroqol.org/home.html>>.
- Guevara C, Barrientos N, Flores A, Idiáquez J. Polineuropatía amiloídica familiar tipo I. *Rev Méd Chile*. 2003;131:1179-82.
- Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon B-G. Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the familial amyloidotic polyneuropathy World Transplant Registry. *Transplantation*. 2004;77(1):64-71.
- Hou X, Aguilar M-I, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy: recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. *FEBS J*. 2007;274(7):1637-50.
- Jonsén E, Suhr O, Athlin E, Wikstrom L. Quality of life after liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid*. 1996;3:124-9.
- Jonsén E, Suhr O, Tashima K, Athlin E. Early liver transplantation is essential for familial amyloidotic polyneuropathy patients' quality of life. *Amyloid*. 2001;8(1):52-7.
- Kurosawa T, Igarashi S, Nishizawa M, Onodera O. Selective silencing of a mutant transthyretin allele by small interfering RNAs. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;337(3):1012-8.
- Méndez-Sánchez N, Ridruejo E, Alves de Mattos A, Chávez-Tapia NC, Zapata R, Paraná R, et al. Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol*. 2014;13 Suppl 1:54-40.
- Monteiro E, Freire A, Barroso E. Familial amyloid polyneuropathy and liver transplantation. *J Hepatol*. 2004;41(2):188-94.
- Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1086-97.
- Pröpsting M, Blaschke M, Haas R. Inosine 15.1 Hammerhead Ribozymes for Targeting the Transthyretin-30 Mutation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;260(2):313-7.
- Sharma P, Perri RE, Sirven JE, Zeldenrust SR, Brandhagen DJ, Rosen CB, et al. Outcome of liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Liver Transpl*. 2003;9(12):1273-80.
- Suhr O. Impact of liver transplantation on familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) patients' symptoms and complications. *Amyloid*. 2003;10(Suppl 1):77-83.
- Suhr OB, Holmgren G, Steen L, Wikström L, Norden G, Friman S, et al. Liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy. Follow-up of the first 20 Swedish patients. *Transplantation*. 1995;60(9):933-8.
- Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. *Med Care*. 2005;43(7):736-49.
- Tanaka K, Yamada T, Ohyagi Y, Asahara H, Horiuchi I, Kira J. Suppression of transthyretin expression by ribozymes: a possible therapy for familial amyloidotic polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2001;183(1):79-84.
- Telles-Correia D, Cortez-Pinto H, Barbosa A, Mega I, Monteiro E. Quality of life following liver transplantation: a comparative study between Familial Amyloid Neuropathy and liver disease patients. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:54.
- Telles-Correia D, Barbosa A, Mega I, Monteiro E, Barroso E. Quality of life following liver transplantation in patients with familial amyloid neuropathy: a prospective controlled study. *Psychol Community Heal*. 2014;3(2):73-8.
- The Familial Amyloidotic Polyneuropathy [site na Internet]. World Transplant Registry – The Domino Liver Transplant Registry; 2011. [atualizado 2011 set. 24; citado 2012 mar. 05]. Disponível em: <http://www.fapwtr.org/ram_fap.htm>.
- Zhang SJ, Huang LH, Wen YL, Hu ZH, Jin J, Shen LH, et al. Impact of personality and coping mechanisms on health-related quality of life in liver transplantation recipients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005;4(3):356-59.

Revisão sistemática e análise de custo-minimização de lipegfilgrastim na profilaxia da neutropenia e da neutropenia febril relacionadas à quimioterapia citotóxica

Systematic review and cost-minimization analysis of lipegfilgrastim in the prophylaxis of neutropenia and febrile neutropenia related to cytotoxic chemotherapy

Otávio Clark¹, Teresa Lemmer¹, Alexandra Piedade¹, Luís Sales¹, Diego Kashiura¹, Christiane Bueno¹, Ana Caixeta¹, André Bortoluci Vicente², Tony Piha²

DOI: 10.21115/JBES.v8.n3.p242-250

Palavras-chave:

neutropenia, neutropenia febril, lipegfilgrastim, fator estimulador de colônias de granulócitos, quimioterapia, custo-minimização, análise econômica

Keywords:

neutropenia, febrile neutropenia, lipegfilgrastin, granulocyte colony-stimulating factor, chemotherapy, cost-minimization, economic analysis

RESUMO

Objetivo: Realizar avaliação econômica de lipegfilgrastim, fator de crescimento de longa duração (G-CSF), com os demais medicamentos da classe terapêutica disponíveis para a diminuição da duração da neutropenia grave (NG) e da incidência de neutropenia febril (NF), em pacientes adultos tratados com quimioterapia citotóxica para neoplasias malignas. **Métodos:** Revisão sistemática da literatura de evidências científicas sobre a eficácia e a segurança de lipegfilgrastim e análise de custo-minimização em comparação com pegfilgrastim ou filgrastim sob a perspectiva do Sistema Suplementar no Brasil. A análise incluiu tempo de tratamento de estudos clínicos, custo de infusão/honorários médicos e custo com aquisição de medicamentos, distribuídos em três perspectivas: cenário 1 (*conservador*), cenário 2 (*moderado*) e cenário 3 (*munho real*). **Resultados:** Seis estudos foram incluídos na análise, sendo três estudos randomizados e três revisões sistemáticas. O lipegfilgrastim resultou numa duração média de NG significativamente menor ao placebo e não inferior ao pegfilgrastim. Um estudo que comparou indiretamente lipegfilgrastim com filgrastim não encontrou diferenças estatisticamente significativas em redução de duração de NG e incidência de NF. O lipegfilgrastim apresentou redução de custos diretos de -R\$ 3.673,50/paciente comparado com pegfilgrastim em todos os cenários avaliados e, na comparação com filgrastim, observou-se redução de -R\$ 57.403,40; -R\$ 19.183,67 e de -R\$ 42,50/paciente nos cenários 1, 2 e 3, respectivamente. **Conclusões:** Lipegfilgrastim apresentou perfil de custo-minimização favorável em comparação com pegfilgrastim ou filgrastim, e surge como uma importante alternativa para o tratamento da redução da duração da neutropenia e da incidência da neutropenia febril durante a realização de tratamento quimioterápico, que pode representar economia de recursos para o Sistema de Saúde Suplementar.

ABSTRACT

Objective: To develop an economic evaluation of lipegfilgrastin, long acting G-CSF, compared to other available G-CSF to reduce the duration of severe neutropenia (SN) and the incidence of febrile neutropenia (FN) in adult patients treated with cytotoxic chemotherapy for cancer in the Brazilian private Health System. **Methods:** Systematic literature review of scientific evidence evaluating the efficacy and safety of lipegfilgrastin and cost-minimization analysis comparing to pegfilgrastin or filgrastin in the Brazilian private Health System. The analysis includes time of treatment with filgrastin from clinical trials (scenario 1) or real world data (scenario 2 and 3) and considers direct medical

Recebido em: 03/11/2016. Aprovado para publicação em: 12/12/2016

1. Evidências – Kantar Health.

2. Teva do Brasil.

Instituição onde o trabalho foi realizado: Evidências – Kantar Health.

Fontes de financiamento: O presente estudo fora financiado pela TEVA do Brasil.

Conflitos de interesse: André Bortoluci Vicente é funcionário da indústria farmacêutica Teva do Brasil.

Autor correspondente: André Bortoluci Vicente. Rua James Joule, 92, 9º andar. Telefone: +55 (11) 2739-1556.

E-mail: andre.vicente01@tevaabrasil.com.br

costs. **Results:** Six studies were included in the analysis: three randomized controlled trials and three systematic reviews. Lipegfilgrastin resulted in a statistically significant reduction of median SN duration compared to placebo and non-inferior compared to pegfilgrastin. A study that performed an indirect comparison of lipegfilgrastin and filgrastin did not find any difference statistically significant reduction of SN duration and FN incidence. Lipegfilgrastin resulted in a cost-difference of -R\$ 3.673,50/patient compared to pegfilgrastin in all scenarios and -R\$ 57.403,40; -R\$ 19.183,67 and -R\$ 42,50/patient compared to filgrastin in scenario 1, 2 and 3 respectively. **Conclusions:** Lipegfilgrastin showed a favorable cost-minimization profile compared to pegfilgrastin or filgrastin and is an important alternative treatment in reducing the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia during the course of chemotherapy, and may result in resource savings for the Brazilian Private Health System.

Introdução

A neutropenia é uma complicação frequente da quimioterapia citotóxica e predispõe os pacientes com câncer a infecções potencialmente fatais (Silber *et al.*, 1998). Além disso, a neutropenia grave e a neutropenia febril representam a maior toxicidade dose-limitante da quimioterapia citotóxica, demandando redução de dose dos medicamentos e/ou de atraso dos ciclos de tratamento, o que pode afetar o sucesso da terapia (Aapro *et al.*, 2011).

Apesar de grandes melhorias em termos de antibioticoterapia, a neutropenia febril continua a ser uma emergência médica e está associada à significativa morbidade, mortalidade e custo (Gonzalez-Barca *et al.*, 1999, Klastersky *et al.*, 2000, Kuderer *et al.*, 2006, Talcott *et al.*, 1992). As estimativas mais recentes de mortalidade relacionada à neutropenia febril apontam para um risco médio variando de 5% a 11%. Essa taxa pode subir para 24% a 82% entre os pacientes de alto risco ou com comorbidades mais importantes (Aapro *et al.*, 2011, Caggiano *et al.*, 2005, Carratala *et al.*, 1998, Gonzalez-Barca *et al.*, 1999, Klastersky *et al.*, 2000, Kuderer *et al.*, 2006, Lyman *et al.*, 2010, Rossini, 1996, Talcott *et al.*, 1992).

Citocinas, como os fatores de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF), têm sido utilizadas como medidas profiláticas capazes de reduzir a duração e a incidência de neutropenia e neutropenia febril. A ação dos G-CSFs ocorre por meio da estimulação da proliferação e diferenciação dos neutrófilos em pacientes com câncer (Crawford *et al.*, 1991, Trillet-Lenoir *et al.*, 1993).

O lipegfilgrastim é um novo G-CSF de longa duração recomendado para diminuir a duração da neutropenia e a incidência de neutropenia febril em pacientes com câncer tratados com quimioterapia citotóxica. É um medicamento com ação duradoura aplicado apenas um dia por ciclo. Ensaios clínicos randomizados indicam que esse medicamento é não inferior em relação a outras terapias já disponíveis e possui perfil de segurança semelhante (Bondarenko *et al.*, 2013, Buchner *et al.*, 2014). Com base nesses estudos, o medicamento foi aprovado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a redução da duração da

neutropenia e incidência de neutropenia febril em pacientes adultos tratados com quimioterapia citotóxica (Anvisa, 2013).

Na perspectiva de avaliação de tecnologia em saúde, além de demonstrar qualidade, segurança e eficácia, atualmente espera-se que a nova tecnologia apresente um bom perfil farmacoeconômico (Taylor *et al.*, 2004). Ou seja, é necessária a elaboração de um estudo que compare a nova intervenção com as demais alternativas de tratamento disponíveis, simultaneamente em termos de eficácia/efetividade e custos (Taylor *et al.*, 2004). Atualmente, os G-CSF estão incluídos no rol de procedimentos da ANS, portanto reembolsados regularmente pelo sistema de saúde suplementar (2016). No entanto, não há, até o presente momento, avaliações farmacoeconômicas publicadas no Brasil para o lipegfilgrastim.

O objetivo deste estudo é realizar uma avaliação econômica, comparando o lipegfilgrastim com os demais G-CSFs disponíveis no mercado, sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde brasileiro.

Métodos

Avaliação clínica

A primeira etapa de uma avaliação econômica completa é identificar as evidências de eficácia ou efetividade da intervenção em análise para assim poder selecionar o tipo de estudo farmacoeconômico adequado. Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática da literatura cuja metodologia segue detalhada.

A pergunta estruturada para essa análise foi: "O uso de lipegfilgrastim para a diminuição da duração da neutropenia e da incidência de neutropenia febril em pacientes adultos tratados com quimioterapia citotóxica para neoplasias malignas é eficaz e seguro quando comparado com pegfilgrastim ou filgrastim ou placebo?". Foram utilizadas para tal as bases de dados PubMed/MEDLINE, *The Cochrane Library*, LILACS (via BVS). Os dados estão na Tabela 1.

Foram incluídos estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas da literatura com ou sem metanálise. Os critérios de exclusão foram: a existência das neoplasias leucemia mieloide crônica e das síndromes mielodisplásicas, registros

Tabela 1. Valor dos parâmetros considerados para a definição do esquema terapêutico

Comparador/parâmetro	Lipegfilgrastim	Pegfilgrastim	Filgrastim
Dose por administração	6 mg	6 mg	5 mcg/kg/dia*
Dose utilizada/dia de administração	6 mg	6 mg	357,2 mcg
Dias de administração/ciclo	1	1	11** ou 7 ***
Número de ampolas/ciclo	1	1	22

* Peso médio do paciente: 71,5 kg (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010); ** Cenário 1 (Anvisa, 2016, Cooper *et al.*, 2011); *** Cenários 2 e 3 (Brito *et al.*, 2016).

de ensaios controlados em andamento, análises *post hoc* de estudos randomizados originalmente publicados, avaliações econômicas, estudos de Fase I, revisões narrativas, estudos sem grupo comparador, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, relatos ou séries de casos. Apenas estudos nos idiomas inglês, português e espanhol foram considerados para avaliação. Um revisor realizou a busca, selecionando os artigos inicialmente pelo título e/ou resumo e, a seguir, realizando a leitura do artigo completo.

Avaliação econômica

A partir dos resultados da revisão sistemática, realizou-se uma análise de custo-minimização de lipegfilgrastim em comparação com outros G-CSF na redução na duração da neutropenia e da incidência de neutropenia febril induzida por quimioterapia citotóxica. Os comparadores incluídos foram pegfilgrastim (Bond *et al.*, 2015, Bondarenko *et al.*, 2013, Buchner *et al.*, 2014, Volovat *et al.*, 2015, Wang *et al.*, 2015) e filgrastim (Bond *et al.*, 2015, Wang *et al.*, 2015), ambos com administração subcutânea, e assumiu-se eficácia não inferior entre os comparadores.

Estrutura

A perspectiva considerada foi do Sistema Suplementar do Brasil e incluíram-se apenas custos diretos, entre eles custos para aquisição de medicamentos e honorários médicos. O tempo horizonte da análise foi de 6 ciclos de tratamento quimioterápico, de acordo com o estudo observacional retrospectivo de Brito *et al.* (mediana 6 [mín.1; máx. 7] dias) (Brito *et al.*, 2016). A análise foi estruturada em três perspectivas.

Cenário 1 (conservador): assumindo 11 dias de tratamento descritos nos estudos clínicos e custos de infusão baseados na tabela SINDHOSPE, **cenário 2 (moderado):** considerando 7 dias de tratamento com G-CSF e custos com infusão baseados na mediana de mercado e **cenário 3 (mundo real):** assumindo 7 dias de tratamento com G-CSF, sem custo de infusão e 40% de desconto comercial para aquisição de filgrastim.

Tratamento

A posologia de cada comparador foi obtida a partir da bula do respectivo medicamento referência. Para lipegfilgrastim e pegfilgrastim, fatores de crescimento de longa duração,

considerou-se administração subcutânea única de 6 mg de princípio ativo por ciclo de tratamento (Anvisa, 2013; Anvisa, 2016). Para filgrastim, considerou-se uma dose de 5 mcg/dia/kg a cada 12 horas (Anvisa, 2016). A mediana do peso dos pacientes foi obtida com base nas medianas de pesos da população brasileira a partir de 18 anos de idade, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010).

Para o cenário 1 (conservador), foi considerado o tempo de tratamento com filgrastim de 11 dias, o que se enquadra na faixa de tempo utilizada nos estudos clínicos (Anvisa, 2016; Cooper *et al.*, 2011). Para os cenários 2 e 3 (moderado e mundo real), foi incluído o tempo de tratamento mediano de 7 dias (mín. 1; máx. 10 dias) obtido a partir de um estudo observacional retrospectivo em prevenção de neutropenia febril em pacientes com câncer de mama tratados com quimioterapia (Brito *et al.*, 2016). A Tabela 1 resume o valor de todos os parâmetros considerados para a definição do esquema terapêutico.

Custos

Os custos diretos compreenderam custos médicos que incluíram o custo com medicamentos, honorários médicos e taxas de sala. Os custos para aquisição de medicamentos dos comparadores foram obtidos a partir da lista de preços de medicamentos CMED atualizada em agosto 2016 e incluiu-se o preço fábrica com ICMS 18%. Para medicamentos com apresentações variadas, utilizou-se a mediana do preço final. Nos cenários 2 e 3 (moderado e mundo real), dado o tempo do filgrastim no mercado, aplicou-se como premissa desconto comercial estimado de 40% no preço da apresentação. As apresentações consideradas foram de 6 mg lipegfilgrastim/unidade; 6 mg pegfilgrastim/unidade e 300 mcg filgrastim/unidade, com um preço de R\$ 4.075,94; R\$ 4.688,19 e mediana de R\$ 458,52 por unidade, respectivamente.

Os custos com honorários médicos foram calculados a partir do CBHPM (Brasileira, 2012), com valores de porte de 2012, seguindo a vigência desde fevereiro de 2016 na operadora Unimed (Unimed, 2016). Considerou-se uma taxa pelo primeiro dia de aplicação da droga no ciclo e uma taxa por cada dia subsequente de aplicação.

A taxa de sala para administração do medicamento foi obtida por meio de valores tabelados e uma pesquisa com

clínicas e operadoras. No cenário 1 (conservador), a taxa de sala baseou-se no preço II da tabela publicada pelo SINDHOSPE (SINDHOSPE, 2016), na qual destaca o valor de R\$ 317,00 por infusão. Para os cenários 2 e 3 (moderado e mundo real) foi realizada uma pesquisa por telefone por uma enfermeira com seis operadoras e três clínicas para obtenção das taxas de sala praticadas no mercado. Os resultados da pesquisa estão representados na Tabela 2.

Os resultados da pesquisa apresentaram uma grande variação, com valores muito altos (R\$ 57,00-150,00) ou valores perto de R\$ 0,00 (R\$ 0,00 - R\$ 23,00). Por essa razão, os resultados foram agrupados e considerou-se a mediana dos valores mais altos (mediana 103,75; [IQR 57,40 – 150,00]) para o cenário 2 (moderado) e uma taxa de sala de R\$ 0,00 para o cenário 3 (mundo real).

Para obter o custo total final de cada comparador, foi aplicado o tempo horizonte considerado na análise aos custos totais por ciclo de cada comparador e do lipegfilgrastim. O resultado final da análise de custo-minimização foi obtido por meio da subtração do custo total final do lipegfilgrastim pelo custo total final do pegfilgrastim ou filgrastim e apresentado como um resultado incremental em relação ao lipegfilgrastim.

Todos os custos incluídos foram calculados em Real (BRL) de 2016 e, dado o curto tempo horizonte, não foi aplicada uma taxa de desconto.

Análise de sensibilidade

Por meio de uma análise de sensibilidade determinística, foi avaliada a robustez do resultado, no qual se variaram os parâmetros mais sensíveis da análise no cenário 1 (conservador). Os parâmetros variados foram a estimativa de taxa de sala para administração da droga, o número de ciclos (Cooper *et al.*, 2011), a estimativa de desconto do preço dos comparadores e o tempo de tratamento com filgrastim (Cooper *et al.*, 2011, Gascon *et al.*, 2016).

Tabela 2. Pesquisa sobre taxas de sala

Operadora/clínica	Taxa de sala - Valor cobrado (R\$)
Operadora 1	0,00
Operadora 2	23,00
Operadora 3	0,00
Operadora 4	2,52
Operadora 5	57,50*
Operadora 6	57,00
Clínica 1	150,00
Clínica 2	150,00
Clínica 3	6,00**

* Entre R\$ 45,00 e R\$ 70,00; ** Entre R\$ 3,50 e R\$ 9,00.

Resultados

Avaliação clínica

Após análise de títulos e resumos, oito publicações foram selecionadas para análise de texto completo e, ao final, seis publicações (três estudos clínicos randomizados, e três revisões sistemáticas) foram incluídas (Figura 1).

Os estudos randomizados foram todos multicêntricos, duplos-cegos e Fases II ou III. Os comparadores foram placebo e pegfilgrastim e os desfechos primários foram a duração de neutropenia grave (NG) e incidência de neutropenia febril (NF), ambas no primeiro ciclo de quimioterapia (Tabela 3). No estudo realizado por Volovat *et al.*, o lipegfilgrastim resultou uma duração média de NG significativamente menor do que placebo; no entanto, em relação ao seu desfecho primário (incidência de NF), não gerou diferença significativa e, portanto, não atingiu seu objetivo primário (Volovat *et al.*, 2015). Já o estudo de Buchner *et al.*, mostrou que lipegfilgrastim nas doses altas do estudo gerou uma duração de NG numericamente menor do que pegfilgrastim, sem diferença estatística (Buchner *et al.*, 2014). O estudo estabeleceu a dose ótima de lipegfilgrastim como 6 mg. O terceiro estudo, de Bondarenko *et al.*, mostrou que o lipegfilgrastim tem o perfil de não inferioridade em relação ao pegfilgrastim, com, no desfecho

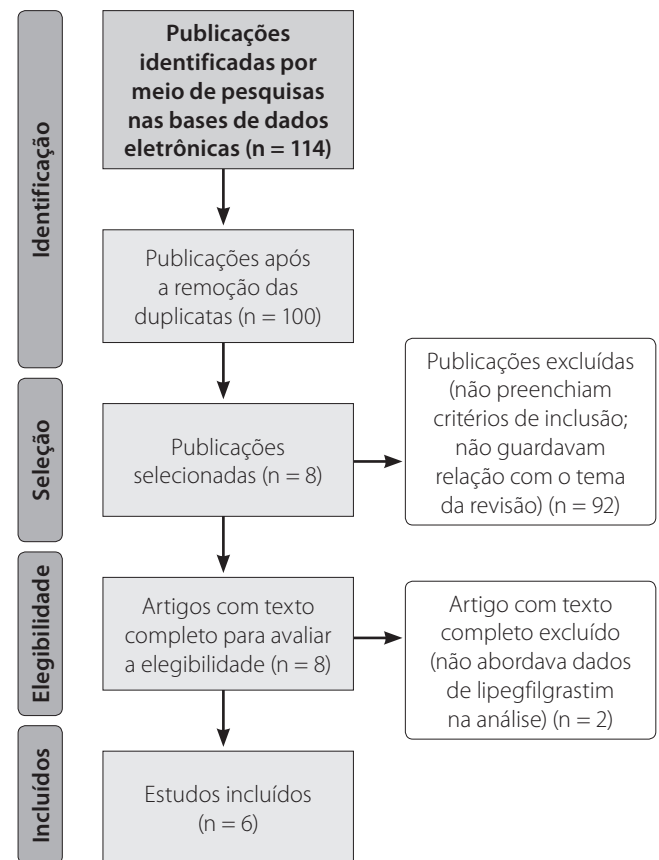


Figura 1. Prisma Flow.

Tabela 3. Características dos estudos randomizados incluídos

Estudo	N	Tipo de estudo	Comparador	Endpoint primário
Volovat C <i>et al.</i> (Volovat C, <i>et al.</i> , 2015)	375	Randomizado, duplo-cego, fase III	Placebo	Incidência de NF no primeiro ciclo
Buchner A <i>et al.</i> (Buchner A, <i>et al.</i> , 2014)	208	Randomizado, duplo-cego, fase II	Pegfilgrastim	Duração de NG (grau 4) em dias no primeiro ciclo
Bondarenko I <i>et al.</i> (Bondarenko I, <i>et al.</i> , 2013)	202	Randomizado, duplo-cego, fase III	Pegfilgrastim	Duração de NG (grau 4) em dias no primeiro ciclo

NG = neutropenia grave; NF = neutropenia febril.

primário, uma duração média da NG de $0,7 \pm 0,9$ e $0,8 \pm 0,9$, respectivamente, e com, no desfecho secundário, tempo para recuperação da contagem de neutrófilos (ANC) $> 2,0 \times 10^9/L$ significativamente menor nos ciclos 1, 2 e 3 ($p < 0,05$) (Bondarenko *et al.*, 2013).

Dentre as revisões sistemáticas incluídas, apenas uma não contém metanálise. Diversos G-CSFs foram avaliados conforme descrito na Tabela 4. A revisão realizada por Wang *et al.*, por meio das metanálises, confirmou o benefício das terapias G-CSFs na redução de risco de NF em comparação a placebo e não utilizar a terapia (Wang *et al.*, 2015). O estudo de Bond *et al.*, por meio de uma metanálise indireta, comparou o lipegfilgrastim com o filgrastim (Bond *et al.*, 2015). O resultado dessa análise mostrou que para os desfechos comumente primários dos estudos randomizados, incidência de NF e duração de NG, não há diferenças estatísticas de resultados. Por fim,

Pfeil *et al.* realizou uma ampla revisão, incluindo uma grande quantidade de estudos, inclusive terapias menos utilizadas. No entanto, nenhuma comparação por meio de metanálise foi realizada (Pfeil *et al.*, 2015).

Avaliação dos resultados econômicos

A Tabela 5 mostra o custo para cada cenário e comparador por ciclo. O custo total da profilaxia com G-CSF por ciclo de quimioterapia com resultados foi entre R\$ 4.266,98 para lipegfilgrastim no cenário 3 (mundo real) e R\$ 14.151,21 para o filgrastim no cenário 1 (conservador). O tipo de custo com maior representatividade na avaliação econômica está ligado à aquisição das drogas, que apresentou valores entre R\$ 3.851,54 para o filgrastim no cenário 3 (mundo real) e R\$ 10.087,37 para o filgrastim no cenário 1 (conservador). A taxa de sala também apresentou grande variação de custos,

Tabela 4. Características das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	N estudos	Metanálise	Terapias avaliadas
Wang L <i>et al.</i> , (Wang <i>et al.</i> , 2015)	27	Comparação direta, indireta e de mix de tratamentos.	Filgrastim, pegfilgrastim, lenograstim, lipegfilgrastim, placebo e não utilizar G-CSF
Bond TC <i>et al.</i> , (Bond <i>et al.</i> , 2015)	24	Comparação indireta	Pegfilgrastim, lipegfilgrastim, filgrastim, placebo e não utilizar G-CSF
Pfeil AM <i>et al.</i> , (Pfeil <i>et al.</i> , 2015)	44	Sem metanálise	Pegfilgrastim, lipegfilgrastim, filgrastim, balugrastim, sagramostin, lenograstin, placebo e não utilizar G-CSF

Tabela 5. Custos médicos por ciclo

	Custo/ Comparador	Medicamento (R\$)	Infusões (N)	Taxa sala/dia (R\$)	Taxa sala/ total (R\$)	Honorário médico (R\$)	Total/ ciclo (R\$)
Cenário 1	Lipegfilgrastim	4.075,94	1	317,00	317,00	191,04	4.583,98
	Pegfilgrastim	4.688,19	1	317,00	317,00	191,04	5.196,23
	Filgrastim	10.087,37	11	317,00	3.487,00	576,84	14.151,21
Cenário 2	Lipegfilgrastim	4.075,94	1	103,75	103,75	191,04	4.370,73
	Pegfilgrastim	4.688,19	1	103,75	103,75	191,04	4.982,98
	Filgrastim	3.851,54	7	103,75	726,25	422,52	7.568,05
Cenário 3	Lipegfilgrastim	4.075,94	1	0	0	191,04	4.266,98
	Pegfilgrastim	4.688,19	1	0	0	191,04	4.879,23
	Filgrastim	3.851,54	7	0	0	422,52	4.274,06

de R\$ 0,00 para todos os comparadores no cenário 3 (mundo real) até R\$ 3.487,00 para filgrastim no cenário 1 (conservador) e o honorário resultou em custos entre R\$ 191,04 para o lipegfilgrastim e pegfilgrastim nos três cenários e R\$ 576,84 para o filgrastim no cenário 1 (conservador).

A Tabela 6 apresenta os resultados dos custos totais para cada comparador nos três cenários dentro do tempo horizonte definido dessa análise de custo-minimização. O custo total variou entre um mínimo de R\$ 25.601,88 para o lipegfilgrastim no cenário 3 (mundo real) e um máximo de R\$ 84.907,28 para o filgrastim no cenário 1 (conservador). Essa variação é evidenciada pela Figura 2, que mostra o custo total do tratamento e de cada tipo de custo incluído, no tempo horizonte da análise.

A análise incremental dos custos finais totais de cada comparador em relação ao lipegfilgrastim é apresentada na Tabela 7. Em todos os cenários, a comparação dos custos finais mostrou resultados favoráveis ao lipegfilgrastim, com um custo de -R\$ 3.673,50 comparado com pegfilgrastim, no tempo horizonte considerado. Em comparação com filgrastim, o resultado foi favorável ao lipegfilgrastim nos três cenários analisados, variando de -R\$ 42,50 no cenário 3 (mundo real) a -R\$ 57.403,40 no cenário 1 (conservador).

A Tabela 8 apresenta o plano de variação de parâmetros na análise de sensibilidade determinística.

Os resultados (Tabela 9 e Figuras 3.1 e 3.2) da análise de sensibilidade variaram entre -R\$ 80.310,46 e -R\$ 860,59. A variação dos parâmetros incluídos na análise de comparação com pegfilgrastim apresentou um resultado incremental de -R\$ 860,59 e -R\$ 6.119,06. O parâmetro que mais variou o resultado foi a taxa de desconto do pegfilgrastim, com um resultado incremental final entre -R\$ 3.673,50 e -R\$ 860,59.

A variação dos parâmetros da análise de comparação com filgrastim originou um resultado incremental entre -R\$ 76.537,87 e -R\$ 11.589,30. O parâmetro que menos afetou o resultado foi o desconto de lipegfilgrastim, com resultado incremental final entre -R\$ 57.403,40 e -R\$ 59.848,97. O parâmetro que mais afetou o resultado final foi o tempo de tratamento com filgrastim, com resultado incremental final entre -R\$ 80.310,46 e -R\$ 11.589,30 (Tabela 9).

Discussão

A revisão sistemática realizada não gerou novas evidências para a literatura, uma vez que não encontramos estudo não incluído nas revisões sistemáticas mais recentes. No entanto, essa

Tabela 6. Custo total no tempo horizonte por cenário por comparador

Total (R\$)	Cenário 1 (conservador)	Cenário 2 (moderado)	Cenário 3 (mundo real)
Lipegfilgrastim	27.503,88	26.224,38	25.601,88
Pegfilgrastim	31.177,38	29.897,88	29.275,38
Filgrastim	84.907,28	30.001,88	25.644,38

Tabela 7. Resultado final de minimização de custos

Comparador	Cenário 1 (conservador)	Cenário 2 (moderado)	Cenário 3 (mundo real)
Pegfilgrastim	- 3.673,50	- 3.673,50	- 3.673,50
Filgrastim	- 57.403,40	-19.183,67	- 42,50

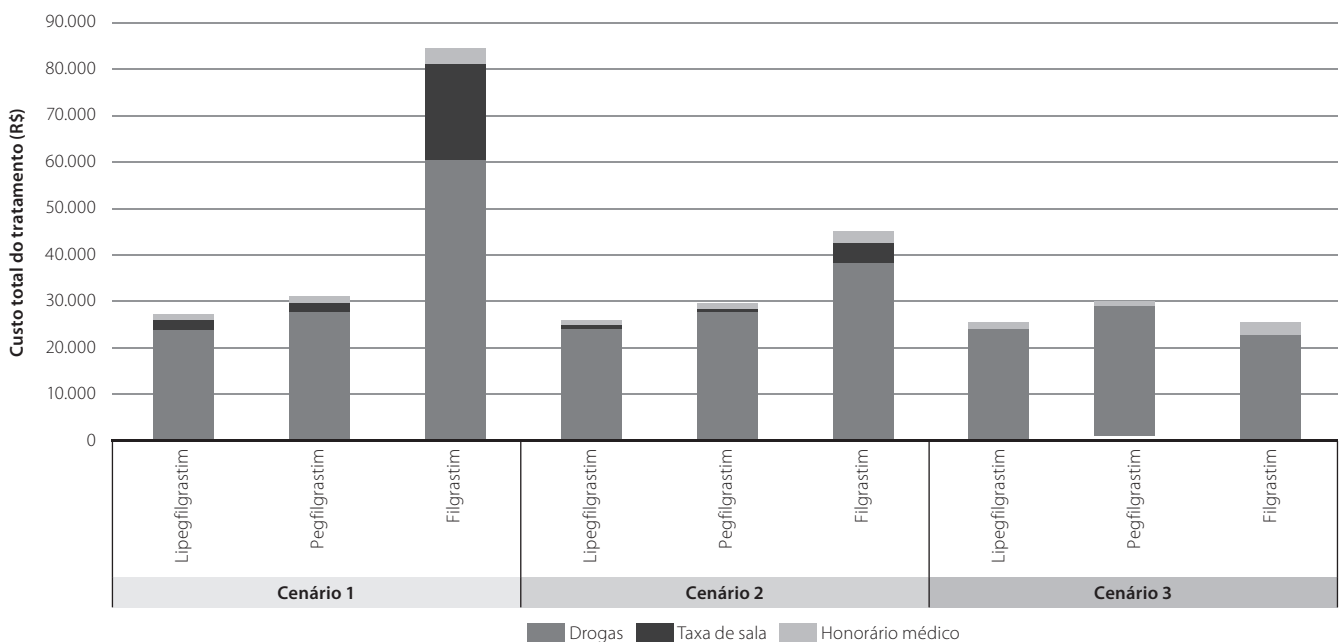


Figura 2. Resultado – custos totais de tratamento por cenário por comparador.

Tabela 8. Variação de parâmetros na análise de sensibilidade determinística

	Caso base	Mínimo	Máximo
Número de ciclos (Cooper <i>et al.</i> , 2011)	6	4	8
Taxa de sala*	R\$ 317,00	R\$ 0,00	R\$ 317,00
Tempo de tratamento com Filgrastim (dias) (Cooper <i>et al.</i> , 2011, Gascon <i>et al.</i> , 2016)	11	5	14
Desconto (Lipegfilgrastim)**	0%	0%	10%
Desconto (Filgrastim)**	0%	0%	60%
Desconto (Pegfilgrastim)**	0%	0%	10%

* Fonte: Pesquisa com clínicas e SINDHOSPE (SINDHOSPE, 2016); ** Fonte: estimativa.

avaliação foi de extrema importância para validar a escolha da metodologia de custo-minimização e para mostrar que o lipegfilgrastim é uma terapia tão eficaz quanto as disponíveis.

O lipegfilgrastim mostrou resultados econômicos favoráveis nos três cenários analisados, quando comparados às alternativas disponíveis na profilaxia de neutropenia febril e redução de duração de neutropenia.

Os resultados de custo-minimização variaram entre os três cenários avaliados, especialmente para o comparador filgrastim. Os resultados mantiveram-se favoráveis ao lipegfilgrastim em todos os cenários quando comparados com pegfilgrastim e em todos os cenários que incluíam taxa de sala quando comparado com filgrastim.

Tabela 9. Resultados da análise de sensibilidade

Resultados de custo-minimização – cenário 1	Pegfilgrastim		Filgrastim	
	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
Número de ciclos (Cooper <i>et al.</i> , 2011)	- 2.449,00	- 4.898,00	- 38.268,94	- 76.537,87
Taxa de sala*	- 3.673,50	- 3.673,50	- 38.383,40	- 57.403,40
Tempo de tratamento com Filgrastim (dias) (Cooper <i>et al.</i> , 2011, Gascon <i>et al.</i> , 2016)	- 3.673,50	- 3.673,50	- 11.589,30	- 80.310,46
Desconto (Lipegfilgrastim)**	- 3.673,50	- 6.119,06	- 57.403,40	- 59.848,97
Desconto (Filgrastim)**	N/A	N/A	- 57.403,40	- 21.088,86
Desconto (Pegfilgrastim)**	- 3.673,50	- 860,59	N/A	N/A

* Fonte: Pesquisa com clínicas e SINDHOSPE (SINDHOSPE, 2016); ** Fonte: estimativa.

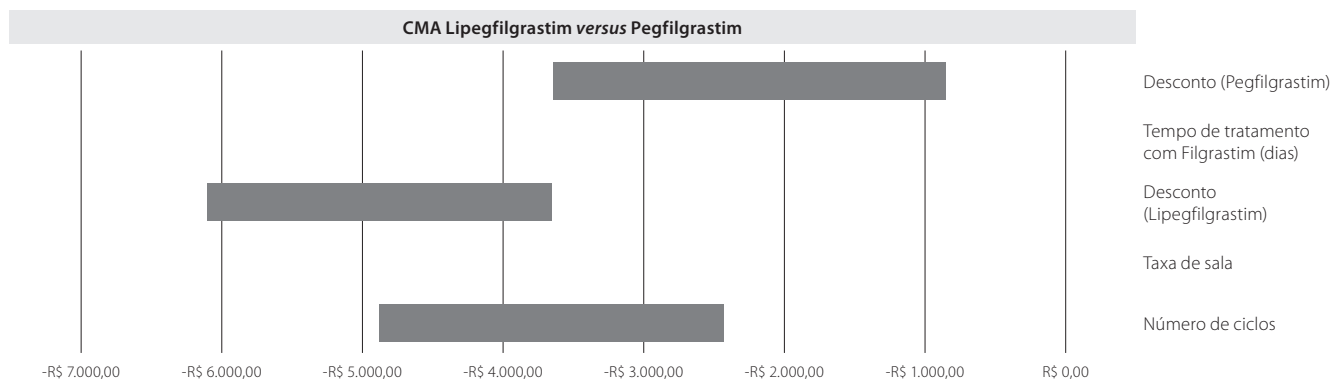


Figura 3.1. Análise de sensibilidade univariada comparada com pegfilgrastim.

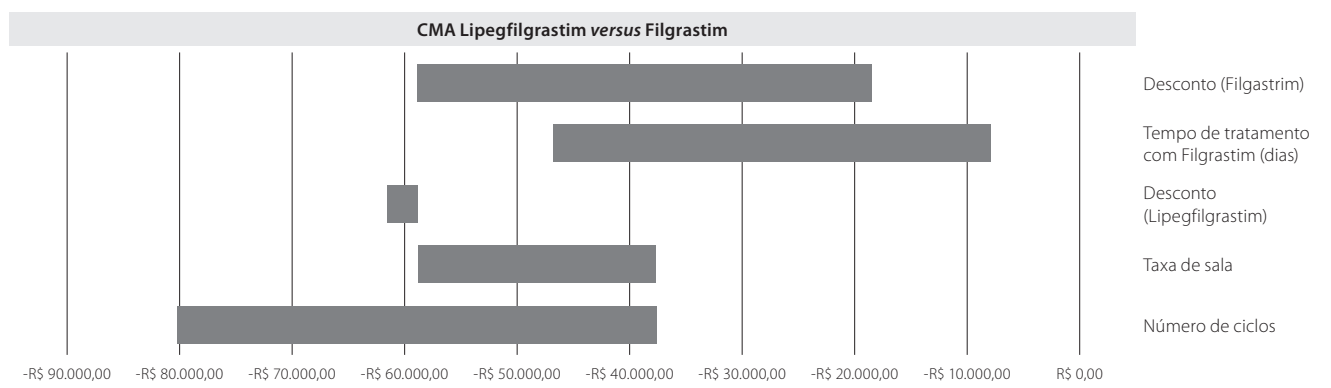


Figura 3.2. Análise sensibilidade univariada comparado com filgrastim.

O parâmetro que mais afetou a análise de custo-minimização em comparação com o filgrastim foi o tempo de tratamento em cada ciclo de quimioterapia. A bula do filgrastim no Brasil indica um tempo de tratamento de até 14 dias (Anvisa, 2016). Uma revisão sistemática de 2011 mostrou que, nos estudos clínicos randomizados que avaliaram o filgrastim contra placebo, o tempo de tratamento utilizado é geralmente de 10 a 14 dias, com alguns estudos considerando 7 ou mesmo 5 dias (Cooper *et al.*, 2011). Porém, nos estudos observacionais disponíveis na literatura, esse dado difere bastante. Brito *et al.*, 2015, em um estudo observacional retrospectivo em Portugal (n = 147), mostraram que o tempo de tratamento observado com filgrastim ou pegfilgrastim na prática clínica, em pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia com docetaxel, doxorrubicina e ciclofosfamida, representa uma mediana de 7 [1-10] administrações de filgrastim (Brito *et al.*, 2016). Em outro estudo observacional, Gáscon *et al.*, 2016, avaliaram prospectivamente o padrão de tempo e desfechos de profilaxia de neutropenia (febril) em 12 países europeus, em pacientes sob quimioterapia mielosupressiva (n = 1447). Este estudo relata uma média de 5,11 ± 2,32 dias de tratamento e mediana de 5 dias, porém avalia apenas filgrastim biossimilar (Gascon *et al.*, 2016). Uma vez que o tempo de tratamento com filgrastim está relacionado com os custos totais com aquisição de droga, honorários médicos e taxa de sala, a incerteza nesse parâmetro afeta consideravelmente o resultado econômico final de uma análise econômica completa. Assim, essa discrepância dos dados sobre tempo de tratamento a partir de estudos de eficácia em comparação com dados de mundo real sugere uma necessidade de melhor entendimento na profilaxia de neutropenia induzida pelo tratamento quimioterápico da prática clínica.

Adicionalmente, a pesquisa de taxas de sala cobradas no Brasil mostrou grande diferença desse dado reportado pelas operadoras e clínicas privadas. A inclusão de dois cenários na análise relativamente à taxa de sala permitiu incorporar essa diferença na análise e a visualização do seu impacto no resultado final. Outro parâmetro bastante variável foi o desconto aplicado para o filgrastim, parâmetro este definido a partir de suposições de mercado considerando o tempo em que o medicamento já se encontra disponível. Apesar da ausência de dados publicados que suportem esse dado, foi necessário assumi-lo como premissa para a criação de um cenário mais próximo à realidade, aumentando assim a validade externa do estudo.

Conclusão

Lipegfilgrastim apresentou perfil de custo-minimização favorável em comparação com pegfilgrastim ou filgrastim e surge como uma importante alternativa para o tratamento da redução da duração da neutropenia e da incidência da

neutropenia febril durante a realização de tratamento quimioterápico, e a sua adoção pode representar economia de recursos para o Sistema de Saúde Suplementar.

Referências bibliográficas

- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):8-32.
- Anvisa. Granulokine (filgrastim). Bula do produto. 2016.
- Anvisa. Lonquex (lipegfilgrastim). Bula do produto. 2013.
- Anvisa. Neulastim (pegfilgrastim). Bula do produto. 2016.
- Bond TC, Mueller U, Barnes G, Gennero R, Tang B, Schwartzberg L. Lipegfilgrastim For Reduction Of Chemotherapy-Induced Neutropenia Related Events: A Meta-Analysis. *Value Health*. 2015;18(7):A434.
- Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013;13:386.
- Brasileira A-AM. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Dados Internacionais de Catalogação na Publicação. 2012.
- Brito M, Esteves S, Andre R, Isidoro M, Moreira A. Comparison of effectiveness of biosimilar filgrastim (Nivestim™), reference Amgen filgrastim and pegfilgrastim in febrile neutropenia primary prevention in breast cancer patients treated with neoadjuvant TAC: a non-interventional cohort study. *Support Care Cancer*. 2016;24(2):597-603.
- Buchner A, Elsasser R, Bias P. A randomized, double-blind, active control, multicenter, dose-finding study of lipegfilgrastim (XM22) in breast cancer patients receiving myelosuppressive therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(1):107-16.
- Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer*. 2005;103(9):1916-24.
- Carratala J, Roson B, Fernandez-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F. Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer: causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. *Arch Intern Med*. 1998;158(8):868-72.
- Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011;11(1):1-11.
- Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1991;325(3):164-70.
- Gascon P, Aapro M, Ludwig H, Bokemeyer C, Boccadoro M, Turner M, et al. Treatment patterns and outcomes in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia with biosimilar filgrastim (the MONITOR-GCSF study). *Support Care Cancer*. 2016;24(2):911-25.
- Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, Salar A, Peris J, Granena A, et al. Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1999;18(8):539-44.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística I. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Pesquisa de orçamentos familiares 2010:79.

- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):3038-51.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10):2258-66.
- Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010;116(23):5555-63.
- Pfeil AM, Allcott K, Pettengell R, von Minckwitz G, Schwenkglenks M, Szabo Z. Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2015;23(2):525-45.
- Rol de procedimentos e eventos em saúde – Diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar- ANEXO II. In: Agência Nacional da Saúde Suplementar (ANS), editor. 2016.
- Rossini F. Prognosis of infections in elderly patients with haematological diseases. *Support Care Cancer*. 1996;4(1):46-50.
- Silber JH, Fridman M, DiPaola RS, Erder MH, Pauly MV, Fox KR. First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction, or delay in early-stage breast cancer therapy. *J Clin Oncol*. 1998;16(7):2392-400.
- SINDHOSPE. Tabela referencial de preços. Sindicato dos Hospitais, Clínicas, Casas de Saúde, Laboratórios, Consultórios Médicos e Odontológicos do estado de Pernambuco 2016.
- Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol*. 1992;10(2):316-22.
- Taylor RS, Drummond MF, Salkeld G, Sullivan SD. Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. *BMJ*. 2004;329(7472):972-5.
- Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, Von Pawel J, Gatzemeier U, Lebeau B, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer*. 1993;29a(3):319-24.
- Unimed. CBHPM. Área do Cooperado e Credenciado 2016. Disponível em: <http://www.unimed.coop.br/pct/index.jsp?cd_canal=58452&cd_secao=63214>.
- Volovat C, Bondarenko IM, Gladkov OA, Elsasser R, Buchner A, Bias P, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of lipegfilgrastim in patients with non-small cell lung cancer receiving myelosuppressive therapy. *Springerplus*. 2015;4:316.
- Wang L, Baser O, Kutikova L, Page JH, Barron R. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2015;23(11):3131-40.

Aos pareceristas

Uma grande obra é o resultado de muito trabalho e dedicação.

Nesta edição, gostaríamos de agradecer pelo empenho e a dedicação dos pareceristas que, de maneira voluntária e anônima, têm contribuído grandemente para a qualidade editorial do JBES.

Nosso muito obrigado a esses profissionais que colocam o seu conhecimento, tempo e trabalho a serviço do primeiro periódico brasileiro dedicado à Economia da Saúde.



Luciana Bahia

Sociedade Brasileira de Diabetes

Eugenio Sofia Neto

ESN Diagnóstico Estratégico

Augusto Afonso Guerra Júnior

Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Karla Regina Dias de Oliveira

Unimed do Brasil

Giácomo Balbinotto Neto

Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS

Denizar Vianna Araujo

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ

Otávio Clark

Evidências – Kantar Health

Esta revista está chegando às suas mãos, graças ao patrocínio institucional das seguintes empresas:

This journal is arriving at your hands thanks to the following companies institutional sponsorship:



Inovando em saúde

